

TARTU ÜLIKOOL
Peremeditiini ja rahvatervishoiu instituut

NIKOTIINISÕLTUVUSE MÄÄRAMISE
EPIDEMIOLOOGILISED JA GENEETILISED VÕIMALUSED:
EESTI ARSTIDE SUITSETAMISUURING 2014

Carmen-Kristiina Parik

Magistritöö rahvatervishoius

Juhendaja: Kersti Pärna, MD, MPH, PhD
Tartu Ülikool, Peremeditiini ja rahvatervishoiu instituut, dotsent

Tartu 2016

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 26.05.2016 lubada väitekiri terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Kaja-Triin Laisaar, MD, MPH

Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi spetsialist

Kaitsmine: 7. juuni 2016

SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID.....	5
1. SISSEJUHATUS.....	8
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	9
2.1. Arstide suitsetamise levimus.....	9
2.2. Nikotiinisõltuvus.....	10
2.2.1. Farmakoloogilised mehhanismid	10
2.3. Nikotiinisõltuvuse tugevuse määramine küsimustikupõhiselt	11
2.3.1. Nikotiinisõltuvuse tugevuse hindamine Fagerströmi testiga	13
2.3.2. Nikotiinisõltuvuse seosed sotsiaaldemograafiliste teguritega.....	15
2.3.3. Nikotiinisõltuvuse seosed suitsetamiskäitumuslike teguritega	16
2.4. Nikotiinisõltuvus ja geenid	17
2.5. Geneetilise materjali kogumine.....	18
2.5.1. Isevõtmise meetod ning proovide säilitamine.....	18
2.5.2. Isevõetud proovide DNA töötlemine analüüsiks	20
3. EESMÄRGID.....	22
4. MATERJAL JA METOODIKA	23
4.1. Valimi kirjeldus ja uuringukäik.....	23
4.2. Epidemioloogiline osa.....	25
4.2.1. Andmete sisestamine ja puhastamine.....	25
4.2.2. Töös kasutatavad tunnused	25
4.3. Geneetiline osa	27
4.3.1. DNA eraldamine	27
4.3.2. DNA proovi kordistamine β -globiini praimeritega.....	27
4.3.3. DNA määramine geelelektroforeesiga	28
4.4. Andmeanalüüs.....	28
5. TULEMUSED.....	29
5.1. Epidemioloogiline osa.....	29
5.1.1. Suitsetamise levimus ja nikotiinisõltuvus	29
5.1.2. Nikotiinisõltuvuse seosed sotsiaaldemograafiliste ja suitsetamiskäitumuslike teguritega	33

5.2. Geneetiline osa.....	35
5.2.1. Tagasisaadetud põsekaapeproovid sotsiaaldemograafiliste tegurite, suitsetamise ja nikotiinisõltuvuse järgi.....	35
5.2.2. Põsekaapeproovide DNA sisaldus sotsiaaldemograafiliste tegurite, suitsetamise ja nikotiinisõltuvuse järgi.....	38
6. ARUTELU	41
7. JÄRELDUSED	47
8. KASUTATUD KIRJANDUS.....	48
SUMMARY	54
TÄNUAVALDUS	56
CURRICULUM VITAE	57
LISAD	58

KASUTATUD LÜHENDID

CDS	sigarettide sõltuvuse skaala (ingl <i>Cigarette Dependence Scale</i>)
CI	usaldusvahemik (ingl <i>confidence interval</i>)
DNA	desoksüribonukleiinhape (ingl <i>deoxyribonucleic acid</i>)
dNTP	desoksünukleotiid (ingl <i>deoxynucleotide</i>)
DSM-IV	vaimsete häirete diagnostiline meetod (ingl <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition</i>)
FTND	Fagerströmi nikotiinisõltuvuse test (ingl <i>Fagerström Test for Nicotine Dependence</i>)
FTQ	Fagerströmi sõltuvuse küsimustik (ingl <i>Fagerström Tolerance Questionnaire</i>)
HONC	nikotiinisõltuvuse ankeet (ingl <i>Hooked on Nicotine Checklist</i>)
HSI	suitsetamise intensiivsuse indeks (ingl <i>Heaviness of Smoking Index</i>)
NDSS	nikotiinisõltuvuse sündroomi skaala (ingl <i>Nicotine Dependence Syndrome Scale</i>)
OR	šansisuhe (ingl <i>odds ratio</i>)
PCR	polümeraasi ahelreaktsioon (ingl <i>polymerase chain reaction</i>)
RHK	rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon
SD	standardhälve (ingl <i>standard deviation</i>)
SNP	üksiknukleotiidne polümorfism (ingl <i>single nucleotide polymorphism</i>)
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon (ingl <i>World Health Organization</i>)
WISDM	Wisconsin suitsetamise sõltuvuse motiivide küsimustik (ingl <i>Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives</i>)

LÜHIKOKKUVÕTE

Käesolevas magistritöös uuriti epidemioloogilises osas nikotiinisõltuvust Fagerströmi testi põhiselt ning geneetilises osas suitsetamise ja geenide vahelise seoste analüüsimiseks isevõetud põsekaapeproovide tagasisaatmist ja DNA sisaldust nendes Eesti arstide 2014. aasta suitsetamisuuringu andmetel. Töö eesmärgid olid (1) kirjeldada arstide suitsetamise levimust ja nikotiinisõltuvust, (2) analüüsida nikotiinisõltuvuse seoseid sotsiaaldemograafiliste ja suitsetamiskäitumuslike teguritega, (3) kirjeldada põsekaapeproovide tagasisaatmist ja DNA sisaldust neis ning (4) analüüsida põsekaapeproovide tagasisaatmist ja proovide DNA sisaldust sotsiaaldemograafiliste tegurite, suitsetamise staatuse ja nikotiinisõltuvuse järgi.

Arstide 2014. aasta suitsetamisuuringus osalesid kõik töötavad arstid Eesti Tervishoiutöötajate registri põhiselt, kes olid ankeedis vastanud suitsetamise staatuse küsimustele (kokku 2892, mehi 528 ja naisi 2364). Suitsetamist määrati neljaastmelisel skaalal: igapäevasuitsetajad, juhusuitsetajad, endised suitsetajad ja mitte kunagi suitsetanud. Nikotiinisõltuvuse tugevust määrati igapäevasuitsetajate hulgas Fagerströmi testi abil neljaastmelise skooriga (väike, mõõdukas, suur ja väga suur). Sotsiaaldemograafilistest teguritest uuriti sugu, vanuserühma, rahvust, elukohata ja perekonnaseisu. Suitsetamiskäitumuslikest teguritest uuriti suitsetamise alustamise vanust, suitsetamisest loobumise soovi, suitsetamisest loobumise katsete arvu, tööl suitsetamise kohta ja seltskonda. Geneetilises osas hinnati DNA sisaldust tagasisaadetud põsekaapeproovides. Rakudest DNA eraldamise järel rakendati kordistamiseks PCR meetodit β -globiin praimeritega ning sisaldust hinnati geelelektroforeesi meetodil. Andmeanalüüsis kasutati rühmadevaheliste erinevuste väljaselgitamiseks Fisheri testi. Seoste hindamiseks (1) nikotiinisõltuvuse ning sotsiaaldemograafiliste ja suitsetamiskäitumuslike tegurite vahel ja (2) põsekaapeproovide tagasisaatmise ning suitsetamise staatuse vahel kasutati logistilist regressioonanalüüsi.

Igapäevaselt suitsetas 12,1% mees- ja 4,9% naisarstidest. Igapäevasuitsetajatest 74%-l esines väike kuni mõõdukas nikotiinisõltuvus. Arstide keskmine nikotiinisõltuvuse skoor oli 4,6 (95% CI 4,4–4,9). Ei leitud seoseid nikotiinisõltuvuse tugevuse ning sotsiaaldemograafiliste ja suitsetamiskäitumuslike tegurite vahel. Vaid iga aasta võrra hiljem suitsetamise alustamine vähendas suure nikotiinisõltuvuse tekkimise šanssi naistel (OR=0,74; 95% CI 0,57–0,94).

Põsekaaperoovi tagasisaanud arstid ei erinenud proovi mittetagastanudest sotsiaaldemograafiliste tegurite ega nikotiinisõltuvuse poolest. Võrreldes nendega, kes ei olnud kunagi suitsetanud, tagastasid igapäeva- ja endised suitsetajad proove oluliselt rohkem (vastavalt

OR=5,66; 95% CI 1,78–17,99 ja OR=2,13; 95% CI 1,38–3,28). DNAd sisaldas 69,0% põsekaapeproovidest. Arstid, kelle põsekaapeproovides esines DNA, ei erinenud sotsiaaldemograafiliste tegurite, suitsetamise staatuse ega nikotiinisõltuvuse poolest neist arstidest, kelle proovides DNAd ei leitud.

Kokkuvõttes on Eesti igapäevasuitsetavatest arstidest neljandik suure või väga suure nikotiinisõltuvusega. Isevõetud põsekaapeproovidest kaks kolmandikku sisaldas DNAd. Antud töö tulemuste põhjal tuleb nikotiinisõltuvuse ja geneetiliste tegurite vahelisi seoseid kindlasti edasi uurida, et välja selgitada võimalused suitsetamisest loobumise individuaalseks nõustamiseks.

1. SISSEJUHATUS

Suitsetamine on üks olulisemaid raskete terviseprobleemide ja enneaegse suremuse põhjustajaid (1). Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) hinnangul suitsetab ligi kolmandik kogu maailma rahvastikust ning ligikaudu pool suitsetavast elanikkonnast sureb suitsetamisega seotud haiguse tagajärjel (2).

Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK) kohaselt on suitsetamise näol tegemist sõltuvushaigusega (F17), mis juhib tähelepanu suitsetamise seosele nikotiinisõltuvuse tekkega. Igapäevasuitsetaja nikotiinisõltuvust tekitavad biokeemilised mehhanismid on tingitud nikotiini neurobioloogilisest toimest kesknärvisüsteemile (1). Väljakujunenud nikotiinisõltuvus on üks suitsetamisest loobumise raskendavaid tegureid. Nikotiinisõltuvust on võimalik määrata küsimustikupõhiselt. Üheks enamlevinud testiks nikotiinisõltuvuse tugevuse määramisel on Fagerströmi test, mis põhineb kuuel küsimusel. Teades nikotiinisõltuvuse tugevust on võimalik suitsetamisest loobujale soovitada eduka loobumise tagamiseks kas vajalikku nikotiinisasendus- või sõltuvusravi.

Nikotiinisõltuvust peetakse pärilikuks 50–60% ulatuses (3). Sõltuvusega seotud gene ning geenide ühenukleotiidseid polümorfisme (SNP) on teadlased püüdnud tuvastada erinevate geeniuuringute kaudu. Geneetilise mõju hindamiseks on vaja hea kvaliteediga bioloogilise materjali proove (veeniveri, põsekaabe, sülg) eesmärgiga saada kõrge kvaliteedilise pärilikkusainega proovi ehk DNA proovi.

Arstide suitsetamisuuringuid on Eestis varem läbi viidud kolmel korral (aastatel 1978, 1982 ja 2002), mille põhjal on teada, et arstide suitsetamine Eestis väheneb. Samas on teada, et mitesuitsetavad arstid on patsientidele eeskujuks kujundades nende hoiakuid (4) ja pöörates oluliselt rohkem tähelepanu patsientide suitsetamisele (5). Viimase, 2014. aasta arstide suitsetamisuuringu uudseks aspektiks on esmakordselt nikotiinisõltuvuse tugevuse väljaselgitamiseks vajalike küsimuste lisamine ankeeti ning DNA analüüsiga suitsetamise ja geneetiliste tegurite väljaselgitamiseks arstidelt isevõetud põsekaapeproovide kogumine. Rahvatervis- hoiu aspektist võimaldaks nikotiinisõltuvusega seotud geneetiliste tegurite teadmine välja arendada seda arvestavat individuaalset suitsetamisest loobumise nõustamist.

Käesolevas magistritöös uuritakse arstide nikotiinisõltuvuse tugevust küsimustikupõhiselt ning antakse esmane ülevaade suitsetamise ja geneetiliste tegurite uurimiseks kogutud põsekaapeproovidest arstide 2014. aasta suitsetamisuuringu andmetel.

2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

2.1. Arstide suitsetamise levimus

Arstide suitsetamiskäitumist uuritakse seetõttu, et neil on oluline roll suitsetamise ennetamises ja suitsetamisest loobumise nõustamises (6, 7). Arstidel on otsene kontakt patsientidega ning juhul, kui nad on mittesuitsetajad, on neil suurem tõenäosus patsienti suitsetamisest loobumisele suunata.

Arstide suitsetamine maailmas. Arstide suitsetamise levimust maailmas on laialdaselt uuritud juba aastakümneid. Üks maailma suuremaid arstide suitsetamisuuringuid on Suurbritannias 1951., 1957., 1966., 1971., 1978., 1991. ning 2001. aastatel läbi viidud meesarstide suitsetamisuuring (8). Retrospektiivselt leiti, et uuritud arstidest olid vaid 17% eluaegsed mittesuitsetajad. Suitsetamine oli seotud kasvajate, südame-veresoonkonna ja hingamiseldundite haiguste tekkega. Suitsetajad elasid mittesuitsetajatest ligi 10 aastat vähem ja neil oli 2–3 korda suurem tõenäosus surra vanuses 35 kuni 69 aastat.

Soomes aastatel 1990–2001 kolmel korral läbiviidud arstide suitsetamisuuringute tulemusena leiti, et igapäevasuitsetamise levimus vähenes aastatel 1990–1995 10%-lt 7%-ni meesarstide ning 6%-lt 3%-ni naisarstide hulgas. Võrreldes 1995. a ja 2001. a tulemusi selgus, et meesarstide igapäevasuitsetamine oli jäänud samaks (7%) ning naiste seas oli see mõnevõrra suurenenud 4%-ni (9).

Duaso jt koostasid 2014. aastal süstemaatilise ülevaate, kuhu kaasati 20 arstide suitsetamist käsitlevat artiklit ajavahemikus 1997–2012 (10). Selle andmetel oli aastatel 2003–2005 kõige kõrgem suitsetamise levimusmäär 38,6% Kreeka arstide hulgas (11). USA naisarstide puhul oli suitsetamise levimusmäär 1994. aastal 3,5% esmatasandi ja 4,7% eriarsti teenust osutavate arstide hulgas (12). Sarnane tulemus saadi 2002. aastal Ameerika Ühendriikides regionaalselt läbi viidud uuringus, kus suitsetas 3,3% arstidest (mees- ja naisarstid) (13). Erialade järgi on leitud, et Prantsusmaal suitsetas kardioloogidest 8,1% (2007) (14), viljatusraviga tegelevatest arstidest 12,5% (2009) (15) ning Venemaal Moskva vähikeskuse onkoloogidest 27% (2006) (16).

Abdullah jt poolt 2014. aastal koostatud ülevaateartiklis kajastati arstide suitsetamisharjumusi arenevates riikides aastatel 1987–2010 (17). Analüüsi kaasati 31 artiklit Kesk- ja Ida-Euroopa, 24 Kesk- ja Lõuna-Ameerika, 28 Aasia ja 9 artiklit Aafrika arstide kohta. Tulemustest selgus, et kõrgeim suitsetamise levimus 63% oli Filipiini arstide hulgas (18), sellele järgnesid Mehhiko arstid (62%) (19). Kõige madalam suitsetamise levimus 3% oli Nigeerias (20).

Kokkuvõttes on arstide suitsetamise levimus arenenud riikides madalam kui arenevates riikides.

Arstide suitsetamine Eestis. Eestis on arstide suitsetamisuuringut läbi viidud kokku neljal korral (aastatel 1978, 1982, 2002 ja 2014). Esimese, 1978. aasta uuringu andmetel selgus, et meesarstidest suitsetas 42% ning naistest 20% (21). Järgmise samalaadse 1982. aasta uuringu põhjal leiti, et suitsetas 41,5% mees- ja 15,2% naisarstidest (22). Kolmas uuring toimus 2002. aastal, mille tulemusel selgus, et töötavate arstide hulgas oli suitsetamise levimus 24,9% meestel ning 10,8% naistel (22). Alla 65aastastest arstidest suitsetas 26,3% meestest ja 18,6% naistest, igapäevasuitsetajaid oli vastavalt 18,6% ja 6,6% (5).

Käesolev töö põhineb 2014. aasta arstide suitsetamisuuringu andmetel.

2.2. Nikotiinisõltuvus

Igapäevasuitsetamine on seotud nikotiinisõltuvusega, mis on üks suitsetamisest loobumise raskendavaid tegureid. Seda kinnitab suitsetamisest loobujate suhteliselt madal protsent erinevates uuringutes. Näiteks kuue kuu möödudes suutis Ameerika Ühendriikide uuringu andmetel ilma kõrvalise abita suitsetamisest loobunuks jääda vaid 4,9% (1989) (23) ja Inglismaal aasta jooksul 3,0% (2006) (24). Dokumenteeritud on, et edukus tõuseb ligi 50% ravi ning nõustamise korral (25). Tartu Ülikooli Kliinikumi kopsukliiniku suitsetamisest loobumise nõustamise kabinetis aastatel 2006–2010 suutis loobujatest 6 kuu jooksul jääda mittersuitsetajaks 14,0% ja aasta jooksul 9,7% (26).

Viimastel aastakümnetel on uuritud igapäevasuitsetamisega seoses väljakujuneva nikotiinisõltuvuse mehhanisme nagu nikotiini farmakoloogilised mehhanismid (27), inimese geneetiline taust (28) ning erinevad psühholoogilised ning sotsiaalsed tegurid (29, 30).

2.2.1. Farmakoloogilised mehhanismid

Nikotiinisõltuvust tekitavad farmakoloogilised mehhanismid on tingitud nikotiini neurobioloogilisest toimest kesknärvisüsteemile (31). Nikotiin sarnaneb oma struktuurilt atsetüülkoliinile, mille ülesanne on inimorganismis informatsiooni transport ühelt neuronilt teisele. Peamiselt mõjutab suitsetamine seetõttu just nikotiin-atsetüülkoliini retseptoreid. Eristatakse peamiselt kahte tüüpi ajus asetsevaid nikotiin-atsetüülkoliini retseptoreid, mida jagatakse nikotiini tundlikkuse alusel madala või kõrge tundlikkusega retseptoriteks (32). Igapäevane suitsetamine viib nende retsepto-

rite tundlikkuse vähenemiseni ning see omakorda kutsub esile nikotiin-atsetüülkoliini retseptorite ülesregulatsiooni. Antud mehhanismi, st nikotiin-atsetüülkoliini retseptorite ülesregulatsiooniga, seostatakse kõige enam retseptoreid $\alpha 4\beta 2$, mida peetakse ka keskseks mehhanismiks nikotiinisõltuvuse tekkimisel (33). Nikotiin-atsetüülkoliini retseptorite nikotiinist tingitud aktivatsioon kutsub omakorda esile dopamiini vallandumise mesokortikolimbilises dopamiinergilises süsteemis. Dopamiinergilisest stimulatsioonist mesolimbilises süsteemis aju arteriaalses veres tekivad suitsetajal suure nikotiini kontsentratsiooni korral 10–16 sekundi jooksul pärast sigareti tõmbamist lühiajaliselt (10–20 minutiks) mõnutunne, eufooria, heaolu või rahunemise tunne. Suitsetamist alustava inimese jaoks mõjub nikotiin stimuleerivalt ning parandab reaktsiooni- ning sooritusvõimet (32). Rutiinse suitsetamise korral on organism harjunud suurenenud nikotiini ning seeläbi ka dopamiini kogusega. Nikotiinisõltuvusega isikul on dopamiinivajadus järjest suurenev ning neurobioloogilise sõltuvuse arenedes on üha raskem taluda nikotiininälga ja võõrutusnähte. Nikotiini tarvitamise tagajärjel saab suitsetaja küll ajutise leevenduse, kuid ühtlasi süveneb sellega sõltuvus ning nikotiini vajadus suureneb veelgi.

2.3. Nikotiinisõltuvuse tugevuse määramine küsimustikupõhiselt

Suitsetamisest loobumisele ning sobivale ravile suunamiseks on vajalik hinnata indiviidi nikotiinisõltuvuse tugevust. Selle juures on esmatähtis kasutada kättesaadavaid ning usaldusväärseid meetodeid. Üheks lihtsamaks võimaluseks on nikotiinisõltuvuse tugevuse määramine küsimustiku abil.

Kirjanduses on mitmeid artikleid erinevate küsimustikepõhiste meetodite võrdlusest, nende tugevatest ja nõrkadest külgedest (34–36). Kriitika alla on seatud küsimustike usaldusväärsus mitmekordse testimise tulemusel (36, 37). Lisaks on seatud kahtluse alla küsimustike asjakohasust ning võimet peegeldada nikotiinisõltuvuse tugevust (38, 39). Siiski peetakse juba aastakümneid üheks olulisemaks sõltuvuse tugevust hindavaks indikaatoriks küsimust sellest, kui pika aja jooksul pärast ärkamist teeb individ oma esimese suitsu (40). Kuna nikotiinil on veres suhteliselt lühike poolestusaeg, siis tekivad sõltlasel nikotiini puudumise korral küllaltki ruttu võõrutusnäht, mis kaovad alles uue sigareti süütamisel. On leitud, et suitsetajatel, kes suitsetavad oma esimese sigareti kohe peale ärkamist, on tõenäoliselt raskem suitsetamisest loobuda (41, 42). Lisaks kirjeldab nikotiinsõltuvuse tugevust väga otseselt ööpäevas suitsetatud sigarettide arv (43).

Ülevaade nikotiinisõltuvust hindavatest küsimustikest on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Nikotiinisõltuvuse hindamiseks kasutatud küsimustikud

Meetod	Lühikirjeldus
Fagerströmi tolerantsi küsimustik (FTQ) (44)	Isetäidetav ankeet. Koosneb 8 küsimusest. Hindab sõltuvuse käitumuslikke ja füsioloogilisi aspekte. Puuduseks on piiratud sisemine järjepidevus (<i>internal consistency</i>) (39,40).
Fagerströmi nikotiinisõltuvuse test (FTND) (35).	Koosneb 6 küsimusest. Sisaldab piisavat kordustesti usaldusväärsust (39). Korreleerub mõõdukalt biokeemiliselt määratud süsinikmonooksiidi, nikotiini ja kotiniini tasemega (45). Puuduseks nõrk võime ennustada võõrutusnähtusid (43) ja nõrk või keskmine võime ennustada ravitulemusi (37). Aeg ärkamisest esimese sigaretiini on üksiknäitajana heaks loobumise edukuse ennustajaks ning peegeldab suitsetamisest tingitud sõltuvuse raskust (46)
Suitsetamise intensiivsuse indeks (HSI) (34).	Indeksi leidmiseks kasutatakse kahte küsimust Fagerströmi tolerantsuse küsimustikust (FTQ): (1) esimese sigareti suitsetamise aeg pärast ärkamist ja (2) ööpäevas suitsetatavate sigarettide arv.
DSM-IV meetod (DSM-IV) (47).	Hindab sõltuvuse kognitiivseid, käitumuslikke ning füsioloogilisi aspekte. Kirjeldab intensiivsemat suitsetamist, sageli koos teiste sõltuvushäiretega (48). Võimaldab loobumist paremini ennustada kui FTND, kuid mitte paremini kui ööpäevas suitsetatud sigarettide arvu hindamine (49).
Nikotiinisõltuvuse ankeet (HONC) (50).	Isetäidetav 10 küsimuseline ankeet, välja töötatud nii noorte kui täiskasvanute jaoks. Hinnang skaalal 0–10. Hinnatakse kõige tundlikumaks väikese nikotiinisõltuvuse hindamisel. Keskendub suitsetamisest loobumise suutmatusele, suutmatusele loobuda suitsetamisest kohtades, kus see ei ole lubatud, sigaretinäljale ning võõrutusnähtudele.
Sigarettide sõltuvuse skaala (CDS) (45).	Isetäidetav ankeet. Olemas 2 vormi CDS12 ja CDS5, milles vastavalt 12 või 5 hinnatavat punkti. Mõeldud väikese ja suure sõltuvuse hindamiseks. Keskendub vastupandamatule soovile suitsetada, võõrutusnähtudele, kontrollikaotusele, kulutatud suitsetamise ajale ning järjepidevusele. On andnud paremaid tulemusi kui FTND, kuid pole veel laialdaselt kasutusel.
Wisconsin suitsetamise sõltuvuse motiivide küsimustik (WISDM) (51).	Sisaldab 68 küsimust, millest moodustub 13 alaskaalat. Selgitab sõltuvuse seost motivatsiooniga, mis mõjutavad sõltuvuse kriteeriume. Nõrk kuni tugev korrelatsioon FTNDga. Küsimustiku koguskoor võimaldab ennustada ööpäevas suitsetavate sigarettide arvu ning süsinikmonooksiidi taset.
Nikotiinisõltuvuse sündroomi skaala (NDSS) (52).	Sisaldab 19 küsimust, millele võimalik vastata 5 vastusevariandiga. Peegeldab suitsetamisnälg, tolerantsust, regulaarsust, stereotüüpsust ning prioriteetsust.

Üheks standardseks enim kasutatavaks instrumendiks nikotiinisõltuvuse tugevuse hindamisel oli 1978. aastal kasutusele võetud Fagerströmi tolerantsi küsimustik (FTQ) (53). Küsimustiku eesmärgiks oli algselt välja selgitada indiviidi füüsiline sõltuvus sigareti suitsetamisest ning lisaks mõista, kas nikotiini asendamine organismis on vajalik, et ravida suitsetamise juurde tagasi pöördumise sündroomi. Test sisaldas esmalt kaheksat küsimust, millega tehti kindlaks indiviidi füüsiline nikotiinisõltuvus. Tänapäeval kasutatakse kohandatud versiooni – Fagerströmi nikotiinisõltuvuse test (FTND), millest eelnevaga võrreldes on välja jäetud küsimused suitsumargi kohta ning sellest, kas indiviid suitsetamise ajal suitsu kopsudesse inhaleerib. Lisaks nimetatud väljajäetud küsimustele on skaalasid kohandatud küsimuste osas, mis puudutavad esmase sigareti suitsetamise aega hommikuti ning ööpäevas suitsetatavate sigarettide koguarvu. Kahest nimetatud küsimusest on loodud lühem variant Fagerströmi nikotiinisõltuvuse testist, mida nimetatakse Suitsetamise intensiivsuse indeksiks (*Heaviness of Smoking Index*) (HSI), mis on samuti uuringutes laialdast kasutust leidnud (39). Antud indeksi puhul on põhiliselt kritiseeritud aspekti, mis puudutab suitsetatud sigarettide arvu ööpäevas, kuna võrreldes kahte indiviidi, kes mõlemad suitsetavad 10 sigaretti päevas, võivad nad erineda suitsetatavate sigarettide nikotiini taseme poolest, mis omakorda mõjutab sõltuvuse raskusastet.

2.3.1. Nikotiinisõltuvuse tugevuse hindamine Fagerströmi testiga

Fagerströmi nikotiinisõltuvuse testi oluliseks eeliseks on iseraporteeritavus ning väikese mahulisus. Selle abil saab hinnata indiviidi füüsilise ning käitumusliku nikotiinisõltuvuse tugevust. Testi tulemus on heas korrelatsioonis biokeemiliselt määratavate süsinikoksiidi ning nikotiini tasemetega, mida aga ei peeta spetsiifilisteks näitajateks, et kinnitada nikotiinisõltuvuse tugevuse astet. Fagerströmi testi puuduseks on peetud sõltuvuse aspektide halba peegeldamist (54).

Tänapäeval kasutatav Fagerströmi test koosneb kuuest küsimusest. Testi läbinud indiviidi nikotiinisõltuvuse skoori hinnatakse neljal tasemel:

0–3 punkti	–	väike
4–5 punkti	–	mõõdukas
6–7 punkti	–	suur
8–10 punkti	–	väga suur

Kuus küsimust, millel nikotiinisõltuvuse skoor põhineb, on järgmised (55):

1) Millal süütad pärast hommikust ärkamist oma esimese sigareti?

esimese 5 min jooksul	3 p
6–30 min jooksul	2 p
31–60 min jooksul	1 p
rohkem kui 1 tunni möödudes	0 p

2) Kas Sulle valmistab raskust mitte suitsetada kohtades, kus see on keelatud?

jah	1 p
ei	0 p

3) Milline kõigist päeva jooksul suitsetatud sigarettidest on kõige meeldivam?

esimene peale hommikust ärkamist	1 p
milline tahes	0 p

4) Mitu sigaretti suitsetad ööpäevas?

31 või rohkem	3 p
21–30	2 p
11–20	1 p
10 või vähem	0 p

5) Kas suitsetad päeva esimesel poolel enam kui teisel poolel?

jah	1 p
ei	0 p

6) Kas suitsetad ka siis, kui pead haigena olema enamiku päevast voodis?

jah	1 p
ei	0 p

Fagerström ning Furberg võrdlesid 2008. aastal ilmunud artiklis 13 erinevas riigis (Austria, Taani, Soome, Prantsusmaa, USA, Poola, Inglismaa, Itaalia, Rootsi, Saksamaa, Norra, Hispaania ja Holland) läbi viidud 15 uuringu tulemusi, mis põhinesid Fagerströmi testi (FTND) skooride ning suitsetamise levimuse riikidevahelisel võrdlusel (56). Tulemustest selgus, et erinevate riikide FTND skoorid varieerusid 2,8st 4,6ni ning keskmine oli 3,6. Kõige väiksemad FTND skoorid olid Saksamaal, Norras, Hispaanias ja Hollandis ning kõige suuremad skoorid Rootsis ja USAs. Igapäevasuitsetamise levimus rahvastikus oli samuti väga erinev: Saksamaal 37%, Norras 30%, USAs 19% ja Rootsis 16%. Uuringu põhjal teostatud regressioonanalüüsi põhjal selgus, et levimuse ja FTND vahel esines korrelatsioon -0,73 ($p=0,001$). Negatiivne korrelatsioon viitab sellele, et levimuse kasvades FTND skoor väheneb. Kõik nimetatud uuringud olid läbi viidud intervjuu

vormis, sarnase vanuselise valimi ning vastamismääraga. Autorid oletasid, et väiksema levimuse, kuid suurema FTND skooriga USAs ja Rootsis on väiksema nikotiinisõltuvusega suitsetajad suudetud loobumisele suunata. Sellele viitavad ka tulemused varasematest uuringutest, mille kohaselt suitsetamisest loobunute FTND skoorid olid väiksemad, kui nendel, kes senini suitsetamisest loobuda polnud suutnud (57).

Käesolevas töös kasutati nikotiinisõltuvuse tugevuse määramiseks Fagerströmi testi

2.3.2. Nikotiinisõltuvuse seosed sotsiaaldemograafiliste teguritega

Nikotiinisõltuvuse ja sotsiaaldemograafiliste tegurite vahelisi seoseid on suhteliselt vähe uuritud. Soome üldrahvastikus läbiviidud uuringus hinnati nikotiinisõltuvuse seoseid 4 erineva küsimustiku (FTND, HSI, NDSS ja HONC), verest mõõdetud kotiniini taseme ja sotsiaaldemograafiliste tegurite (vanus, perekonnaseis, haridus, sissetulek) järgi (58). Tulemustest selgus, et madalam haridustase ning vallalisus olid seotud suuremate Fagerströmi ja HSI testi skooridega, peegeldades tugevamat sõltuvust. Lisaks leiti, et madalama haridustasemega uuritavate veres oli kotiniini sisaldus kõrgem, mis peegeldab samuti intensiivsemat suitsetamist. Ida-Euroopa riikides (Ukraina, Rumeenia, Venemaa ja Poola) läbiviidud nikotiinisõltuvuse (hinnatud HSI põhjal) uuringus leiti, et Ukrainas ning Venemaal elasid oluliselt tugevama nikotiinisõltuvusega täiskasvanud maapiirkonnas (59). Saksamaal leiti tugevam nikotiinisõltuvus nooremate (16–19aastased), töötute, vallaliste, lahutatud või lehestunud esmatasandi arstiabisse pöördunute hulgas (60). Kahjuks pole Eestis seni uuritud nikotiinisõltuvuse seoseid sotsiaaldemograafiliste teguritega.

Erinevalt nikotiinisõltuvusest on oluliselt rohkem uuritud suitsetamise ja sotsiaaldemograafiliste tegurite vahelisi seoseid. Seoseid igapäevasuitsetamise ja rahvuse vahel on analüüsitud mitmetes rahvusvahelistes uuringutes. Rootsis ja Uus-Meremaal on leitud, et kõrgem suitsetamislevimus oli riigi vähemusrahvuste hulgas (61, 62). Eestis pole 1996. a ega 2006. a terviseuuringu põhiselt leitud seoseid suitsetamise ja rahvuse vahel (63, 64). Rahvusvahelistes uuringutes on kirjeldatud suitsetamise seoseid perekonnaseisuga – lahutatud täiskasvanud on suurema tõenäosusega suitsetajad kui abielus isikud (65–67). Sarnaseid tulemusi on leitud ka Eestis varem läbiviidud uuringutes (63, 64).

Suitsetamise ja sotsiaaldemograafiliste tunnuste vaheliste seoste uurimiseks tervishoiutöötajate seas on läbi viidud vaid üksikuid uuringuid. Kreekas korraldatud arstide suitsetamisuuringust selgus, et suurem oli suitsetamise levimus vallaliste, lahutatud või lehestunud meesars-

tide hulgas, kes töötasid kirurgi või anestezioloogina (11). Eesti 2002. aasta uuringu andmetel oli kuni 65aastaste arstide hulgas igapäevasuitsetajaid kõige rohkem 45–54 aastaste meeste ja 55–65 aastaste naiste hulgas (vastavalt 21,3% ja 12,6%) (68).

Lisaks on leitud tervishoiutöötajate suitsetamisel seoseid töökoormusega. Norras õdede hulgas läbiviidud uuringus hinnati suitsetamisest loobumise edukust seoses õdede töökoormusega ning leiti, et neil, kelle töökoormus oli nädalas kuni 9 tundi, oli šanss suitsetamisest loobumiseks oluliselt suurem võrreldes rohkem kui 36 tundi nädalas töötavate õdedega (69).

2.3.3. Nikotiinisõltuvuse seosed suitsetamiskäitumuslike teguritega

Suitsetamise alustamine. Nikotiinisõltuvuse ja suitsetamise alustamise vanuse vaheliste seoste uurimiseks USAs läbi viidud ühemunaraku kaksikute uuringus, kelle suitsetamise alustamise vanus erines vähemalt 2 aastat, selgus, et nendel, kes olid igapäevaselt suitsetama hakanud varem, oli FTND skoor oluliselt suurem võrreldes hiljem suitsetama hakanutega (70).

Ameerika Ühendriikides töötavate täiskasvanute aastatel 1995–1999 läbiviidud uuringus leiti lisaks seosele nikotiinisõltuvuse ja suitsetamise alustamise vanuse vahel seosed ka ajaperioodiga, millal inimene teeb esimese suitsu hommikul pärast ärkamist (tugevaim seos nikotiinisõltuvusega on suitsetamisel esimese 30 minuti jooksul pärast ärkamist) ja päevas suitsetatud sigarettide arvuga (71). Ameerika Ühendriikides üle 18aastaste hulgas leiti 2006. aasta uuringus, et suurem nikotiinisõltuvus tekkis noorukitel, kellel oli kokkupuude sigarettidega nooremalt (10–18aastasena) (72). Ameerika Ühendriikide 14–19aastaste noorukite hulgas läbiviidud uuringust (aastatel 1998–1999) selgus, et nikotiinisõltuvuse tugevus oli olulises positiivses korrelatsioonis suitsetamise staaži ning päevas suitsetatud sigarettide arvuga, mis võib samuti viidata suitsetamise varasemale alustamisele (73). Poolas, Rumeenias, Venemaal ning Ukrainas 2007. aastal läbiviidud uuringus seostati varasemat suitsetamise alustamist suurema nikotiinisõltuvusega (59). Norras 1995. aastal 16–79aastaste seas läbiviidud uuringust ilmnas seos suitsetamise varasema alustamise ning tugevama nikotiinisõltuvuse vahel (74). Nõrk seos suitsetamise alustamise vanuse ja nikotiinisõltuvuse vahel leiti 2005. aastal Hollandis suitsetajate ning endiste suitsetajate hulgas läbiviidud uuringus (57). Samas Saksamaal 2003. aastal kahe suitsetajatest koosneva valimi põhjal läbiviidud uuringus nikotiinisõltuvuse ja suitsetamise alustamise vanuse vahel seost ei leitud (75).

Uuringud kinnitavad, et tütarlapsed (12–17aastased) on suitsetamise alustamisele vastuvõtlikumad võrreldes noormeestega (76), lisaks tekib naistel nikotiinisõltuvus kiiremini (50, 77). Lanza jt leidsid, et USA noortel naistel, kes 9–18aasta vanuses olid suitsetanud, oli täiskasvanueas suurem nikotiinisõltuvus võrreldes samas eas suitsetanud noormeestega (78). Ka üle 18aastaste hulgas on leitud, et vaatamata meeste suuremale suitsetamise levimusele tekib naistel sõltuvus kiiremini (79) ning nad suitsetavad elu jooksul keskmiselt pikema perioodi võrreldes meestega (mehed 33 aastat ja naised 37 aastat) (80).

Suitsetamisest loobumine. Saksamaal üle 18–64aastaste hulgas nikotiinisõltuvuse ja suitsetamisest loobumise vaheliste seoste leidmiseks läbiviidud uuringus hinnati sõltuvust FTND abil. Tulemustest ilmnnes, et mida rohkem katseid oli suitsetaja loobumiseks teinud, seda suurem oli tema nikotiinisõltuvuse skoor FTND alusel (81). Vastupidine tulemus leiti Kanadas, Austraalias, Inglismaal ja USAs aastatel 2002–2003 läbiviidud uuringu andmetel, kus HSI järgi hinnatud väiksem nikotiinisõltuvus oli seotud enamate loobumiskatsete arvuga (82). Nikotiinisõltuvuse ja viimase 12 kuu jooksul tehtud loobumiskatsete vahelist seost uuriti Ida-Euroopa riikides (Poola, Rumeenia, Venemaa, Ukraina) ja leiti, et suurema sõltuvusega suitsetajad olid võrreldes kergema sõltuvusega suitsetajatega teinud vähem katseid loobumiseks (59).

2.4. Nikotiinisõltuvus ja geenid

Nikotiinisõltuvust peetakse pärilikuks 50–60% ulatuses (3). Sõltuvusega seotud geene ning geenide ühenukleotiidiilisi polümorfisme (SNP) on teadlased püüdnud tuvastada erinevate geeniuuringute kaudu. Viimastel aastakümnetel on põhiliseks uuringumeetodiks kasutatud ülegeenoomseid assotsiatsiooniuuringud, mille tulemusel on leitud mitmeid seoseid nikotiinisõltuvusel suitsetamise alustamise ja suitsetamisest loobumisega.

Nikotiinisõltuvus. Selgelt on viidatud seostele nikotiin-atsetüülkoliini retseptorite alaühikuid $\alpha 5$ - $\alpha 3$ - $\beta 4$ kodeerivate geenidega ning leitud, et need on otseselt seotud erinevustega sõltuvuse kujunemisel suitsetajate hulgas (83). Eelkõige on leitud tugevaimad seosed kromosoomil 15q25 asuva CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 geeniklastriiga. Siin on leitud otseseid seoseid nikotiinisõltuvuse ja päevas suitsetatud sigarettide arvuga (84, 85). Euroopa riikide rahvastiku seas läbiviidud uuringutes on antud geeniklastriil leitud seos suure nikotiinisõltuvusega (86–88). Kuigi Euroopa, Aasia ja Aafrika rahvastike uurimisel on leitud, et nimetatud geeniklastriil on erinevates

rahvastikes erinev ülesehitus, on suitsetajatel CHRNA5 geeni SNP-i nimega rs16969968 selgelt seotud nikotiinisõltuvuse kujunemisega kõigil nimetatud päritoluga indiviididel (89, 90).

Suitsetamise alustamise vanus. Nimetatud SNP-i (rs16969968) põhjal on läbi viidud 90000 indiviidi põhine uuring varase suitsetamise alustamise ja geenide vahelise korrelatsiooni tuvastamiseks. Polümorfismi variandil (AA) on varases eas 3,29 korda suurem tõenäosus ehk geneetiline risk intensiivse igapäevasuitsetamise ning suure nikotiinisõltuvuse väljakujunemiseks võrreldes selle GG variandiga (OR=1,55). Samas hilisemas eas on vastav šanss AA variandi puhul võrreldes GG variandiga 1,60 (91).

Suitsetamisest loobumine. On leitud, et suitsetamisest loobumine on seotud kromosoomi 15q25 CHRNA5 geeni piirkonnaga. Esimene suitsetamisest loobumise seost näidanud uuring viidi läbi naistel, kes suitsetasid raseduse ajal (3). Leiti, et naised, kes suitsetasid raseduse esimesel trimestril, jätkasid suitsetamist terve raseduse vältel ehk ebaõnnestusid suitsetamisest loobumisel. Seda seostati rs16969968 polümorfismi AA variandi esinemisega. Antud tulemusi kinnitas ka teine sarnane uuring (92). Kummaski neist uuringutest ei kasutatud rasedatel farmakoloogilist sekkumist. Hiljem läbiviidud uuringus, milles kasutati nõustamisteenust ning platseebot, ilmnes, et GG variandiga uuritavad suutsid pikemaajalisemalt suitsetamisest loobuda võrreldes AA variandiga uuritavatega (93). Samas ilmnes, et farmakoloogilisel sekkumisel reageerisid ravile enam just AA variandiga uuritavad, suurendades loobumise protsenti 2–3 kordselt võrreldes ravi mittesaanutega (79).

Lisaks eeltoodule on leitud seoseid geenide ning nikotiinisõltuvuse tekkemehhanismide ja sõltuvusravi vahel (87, 94, 95). Need teadmised võivad tulevikus kaasa aidata personaalsele nõustamisele ja ravisoovitustele. Samuti on rahvatervishoiu aspektist oluline teada, kuidas teadmisi suitsetamise seostest geenidega rakendada suitsetamise ennetamiseks ja suitsetamisest loobumise nõustamiseks.

2.5. Geneetilise materjali kogumine

2.5.1. Isevõtmise meetod ning proovide säilitamine

Geneetilise mõju hindamiseks on uuringutes vaja koguda hea kvaliteediga bioloogilise materjali proove (veri, põse limaskestast rakud, sülg jt). Suurem osa publitseeritud uuringuid suitsetamise ning geenide vaheliste seoste leidmiseks on teostatud veeniverest võetud proovide põhjal, mis on kogutud tervishoiuasutustes (96).

Verest võetud proovide eeliseks on eelkõige kõrgekvaliteedilise pärilikkusaine ehk genoomse DNA proovide saamine. Puuduseks on, et sellega kaasneb invasiivne protseduur ning proove kogutakse kindlates asutustes, mistõttu lisandub ka transpordi- ja ajakulu, mis omakorda mõjutavad uuringus osalevate inimeste arvu. Seetõttu on oluline leida kiire, mugav ning kättesaadav meetod. Aastal 2012 viidi läbi uuring, milles võrreldi põsekaapeproovide võtmise kvaliteedilist vastavust verest võetud proovidega ning kasutatavust ühenukleotiidiliste polümorfismide tuvastamisel (97). Uuringus osales 16 uuritavat perekonda, kellelt kõigilt võeti vereproov ning uuritavad võtsid ise endalt põserakkude kaapeproovi eelnevalt posti teel saadetud komplekti abil. Põserakkude kaapeproovi võeti tsütoloogilise proovi läbiviimiseks mõeldud harja abil. Posti teel paki kättesaamise järgselt helistas vajadusel uuringu läbiviija uuritavatele täiendavate juhtnööride andmiseks. Proovivõtmist motiveeriti rahalise kompensatsiooniga. Tulemustest ilmnes, et põse limaskestast saadud rakkude sisaldus kattus peaaegu täielikult verest saadud rakkude sisaldusega (99,9%). Lisaks eelnevale on korraldatud uuring, mille eesmärgiks oli põsekaapeproovide kodus testimise vastavus proovidega, mida võtsid tervishoiutöötajad patsientidelt, mida omakorda võrreldi kõigilt patsientidelt võetud vereproovidega (98). Proovide kogumiseks kasutati vatipulgaga proovituube, kus ettekirjutuste järgi pidi vatipulka põse limaskesta vastu hõõruda vähemalt 15 sekundi jooksul ning mitte vähem kui 30 minutit pärast söömist. Proovid saadeti laborisse hiljemalt 3 päeva jooksul pärast proovi võtmist ning hoiti toatemperatuuril analüüsiks maksimaalselt 4 nädalat. Tulemustest ilmnes, et kodus võetud proovid olid kvaliteedi poolest võrdväärsed tervishoiutöötajate poolt võetud proovidega ning verest võetud proovidega.

Põsekaapeproovideprodukte on võrreldud ka süljeproovist saadud produktidega. Itaalias 2015. aastal läbiviidud uuringus koguti patsientidelt süljeproovid ja põsekaapeproovid. Patsientidel oli keelatud süüa vähemalt 2 tundi enne proovide kogumist. Süljeproovi maht oli 400 µl ning põsekaapeproove koguti hõõrudes põse limaskesta 30 sekundi jooksul. Üheks eesmärgiks oli võrrelda proovide säilitamist erinevates keskkonnatingimustes. Selleks säilitati proove 3 erineva temperatuuriga keskkonnas ning see liideti ajalise mõju kindlakstegemiseks proovidele kasutatava 4 ajaetapiga: (1) aeg 0 (st. proove töödeldi võtmisega samal päeval) toatemperatuuril, (2) 7 päeva +4C° juures, (3) 14 päeva +4C° juures ja (4) 30 päeva -20C° juures seisnud proovid. Tulemusena leiti, et parima kvaliteediga proovid nii sülje kui põsekaaperakkude puhul olid need, mida kohe analüüsiti. Põsekaapeproovid andsid head tulemused ka 30 päeva -20C° juures hoidmise järel. Kõige kehvemaks hinnati 7 ja 14 päeva +4C° juures hoitud proovide kvaliteeti: 7 päeva hoitud süljeproovidest hinnati kvaliteetseks vaid 12% ja põsekaapeproovidest 80%. Säilitami-

ne 14 päeva +4C° juures ei andnud süljeproovide puhul ühtegi tõest tulemust ning põsekaapeproovidest andis 15% tõese tulemuse. Sarnase tulemuse sai analoogse võrdluse läbiviinud uurimisgrupp, kes pidas põsekaapeproove keskkonna suhtes stabiilseks ka pärast nädalast toatemperatuuril hoidmist (99). Lisaks vastuvõtlikkusele keskkonnatingimuste suhtes on uuritud erinevatest suupiirkondadest võetud rakkude saadusi ning leitud, et pole erinevust, kust suupiirkonnast proov võetakse (99).

2.5.2. Isevõetud proovide DNA töötlemine analüüsiks

Esmaseks etapiks kodusvõetud proovide analüüsil on vastavalt komplekti koostanud tootjate protokollidele põsekaaperakkudest DNA eraldamine.

Isevõetud DNA genotüpeerimiseks kasutatakse põhimeetodina enamasti molekulaarbioloogilist polümerisatsiooni ahelreaktsiooni ehk PCR (100). See meetod võimaldab *in vitro* eksponentsiaalselt paljundada spetsiifilisi, tavaliselt kuni 10000 aluspaari pikkuseid DNA piirkondi, kasutades selleks DNA-polümeraasi poolt läbiviidavat ensümaatilist replikatsiooni.

PCR-i läbiviimiseks tuleb kokku segada järgnevad komponendid (3):

Märklaud-DNA, sisaldab paljundatavat piirkonda. Selleks on vajalik juba isoleeritud ja puhastatud DNA. Märklaud-DNA kogus on üldjuhul vahemikus 0,1–1 µg kromosomaalse DNA puhul.

Kaks praimerit, lühikesed, tavaliselt 15–30 aluse pikkuselised üheaahelised DNA-jupikesed, mis on komplementaarsed paljundatava DNA-piirkonna mõlema ahela 3'-otsaga nii, et praimeri vabast 3'-otsast alustav polümeraas replitseerib paljundatava piirkonna. Kuna põsekaapest võetud proovid sisaldavad enamasti ka bakteriaalse päritoluga DNAd, on oluline PCR etapis inimgenoomsete praimerite kasutamine (101).

PCR-mix, mis koosneb reeglina termostabiilsest DNA-polümeraasist, temperatuurioptimumiga 70–74°C, desoksünukleotiidid (dNTP), millest uus ahel sünteesitakse, puhver mis tagab DNA-polümeraasi töö optimaalseks aktiivsuseks ja stabiilsuseks vajalikud keemilised tingimused.

PCR-i reaktsioon viiakse läbi spetsiaalsete õhukeste seintega tuubides, mis tsükleerivad termos- taadis 20–35 tsükliks, kus iga tsükkel koosneb omakorda kolmest etapist:

1. **DNA-ahelate denatureerimine** kõrgel temperatuuril (94–98°C) 20–30 sekundit, millest tuleneb ka vajadus termostabiilse DNA-polümeraasi järele;
2. **Praimerite seondumine** 20–40 sekundi jooksul, milleks on harilikult vajalik temperatuur vahemikus 50–70°C ;

- 3. DNA sünteis** algab 72°C juures, pärast DNA-polümeraasi seondumist praimeritele, kui on tekitatud lühikesed kaksikahelalised DNA-piirkonnad. Keskmiselt paljundatakse selle etapi käigus ligi 1000 aluspaari minutis;

Tavaliselt viiakse enne neid tsükleid läbi nn initsiatsioonietapp, kus 94–98°C juures 1–12 minuti jooksul denatureerides tagatakse olukord, et enamus märklaud-DNAst ja praimeritest oleks üheaahelalised. Samuti lisatakse tsükli lõppu tavaliselt 5–15 minutiline ekstensioonietapp, mille jooksul polümeraas peaks lõpetama kõigi pooleliolevate ahelate sünteisi. PCR-i tulemusena saadud produktide olemasolu, ligikaudset kontsentratsiooni ja/või suurust kontrollitakse reeglina agaros-geelelektroforeesi abil.

Agaros-geelektroforeesi meetodi abil on võimalik lahutada DNAd vastavalt selle suurusele, kasutades elektrivälja liikumapanevat jõudu (102). Geeli maatriksina kasutatakse ristsidemetega seotud polümeeri. Meetodi lahustusvõime sõltub maatriksi kontsentratsioonist – mida väiksemaid molekule tahetakse lahutada, seda tihedam peab olema maatriks. Alates umbes 50 aluspaari suurusest nukleiinhapete molekulidest kasutatakse agarosi ning selle kontsentratsioon jääb vahemikku 0,3–2%. Geelid valmistatakse puhvis kus pH~8. Kuna DNA-molekulid on pH~8 juures negatiivse laenguga, liiguvad nad geelile kantuna elektriväljas anoodi suunas nii, et väiksemad molekulid liiguvad kiiremini kui suuremad. Analüüsitavate molekulide suuruse määramiseks voolutatakse proove paralleelselt nn. suurusmarkeriga, mis kujutab endast kindlaksmääratud suurusega molekulide segu. DNA proovide geelile kandmiseks kasutatakse nn. laadimispuhvrit, mis sisaldab glütserooli, tänu millele langeb proov geelivahe põhja. Proovi visualiseerimiseks on sinna lisatud ka negatiivselt laetud indikaatorvärve.

Käesolevas töös kasutati suitsetamise/nikotiinisõltuvuse seoste uurimiseks geenidega arstide isevõetud põsekaapeproovi ning DNA töötlemisel analüüsiks järgiti ülalkirjeldatud metoodikat.

3. EESMÄRGID

Käesoleva magistritöö põhieesmärk oli uurida nikotiinisõltuvuse määramise epidemioloogilisi ja geneetilisi võimalusi Eesti arstide 2014. aasta suitsetamisuuringu andmetel.

Töö alaeesmärgid olid:

- Kirjeldada arstide suitsetamise levimust ja nikotiinisõltuvust.
- Analüüsida nikotiinisõltuvuse seoseid sotsiaaldemograafiliste ja suitsetamiskäitumuslike teguritega.
- Välja selgitada tagasisaadetud isevõetud põsekaapeproovide hulk ja DNA sisaldus neis.
- Analüüsida põsekaapeproovide tagasisaatmist ja proovide DNA sisaldust arstide sotsiaaldemograafiliste tegurite, suitsetamise staatuse ja nikotiinisõltuvuse järgi.

4. MATERJAL JA METOODIKA

4.1. Valimi kirjeldus ja uuringukäik

Magistritöö põhines 2014. aastal läbiviidud uuringu „Epidemioloogiline ja geneetiline tõendus tervishoiutöötajate suitsetamise ja nikotiinisõltuvuse kohta“ käigus kogutud epidemioloogilistel ja geneetilistel andmetel. Nimetatud uuring oli jätkuks aastatel 1978, 1982 ning 2002 korraldatud uuringutele. Võrreldes eelnevalt läbiviidud uuringutega käsitles käesolev uuring esmakordselt nikotiinisõltuvust ja suitsetamisega seotud geneetilisi tegureid.

Luba uuringu läbiviimiseks saadi Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komiteelt (protokolli number 235/T-12) ja isikuandmete linkimine rahvastikuregistriga kooskõlastati Andmekaitse Inspeksiooniga (otsuse number 2.2.-3/14/367r).

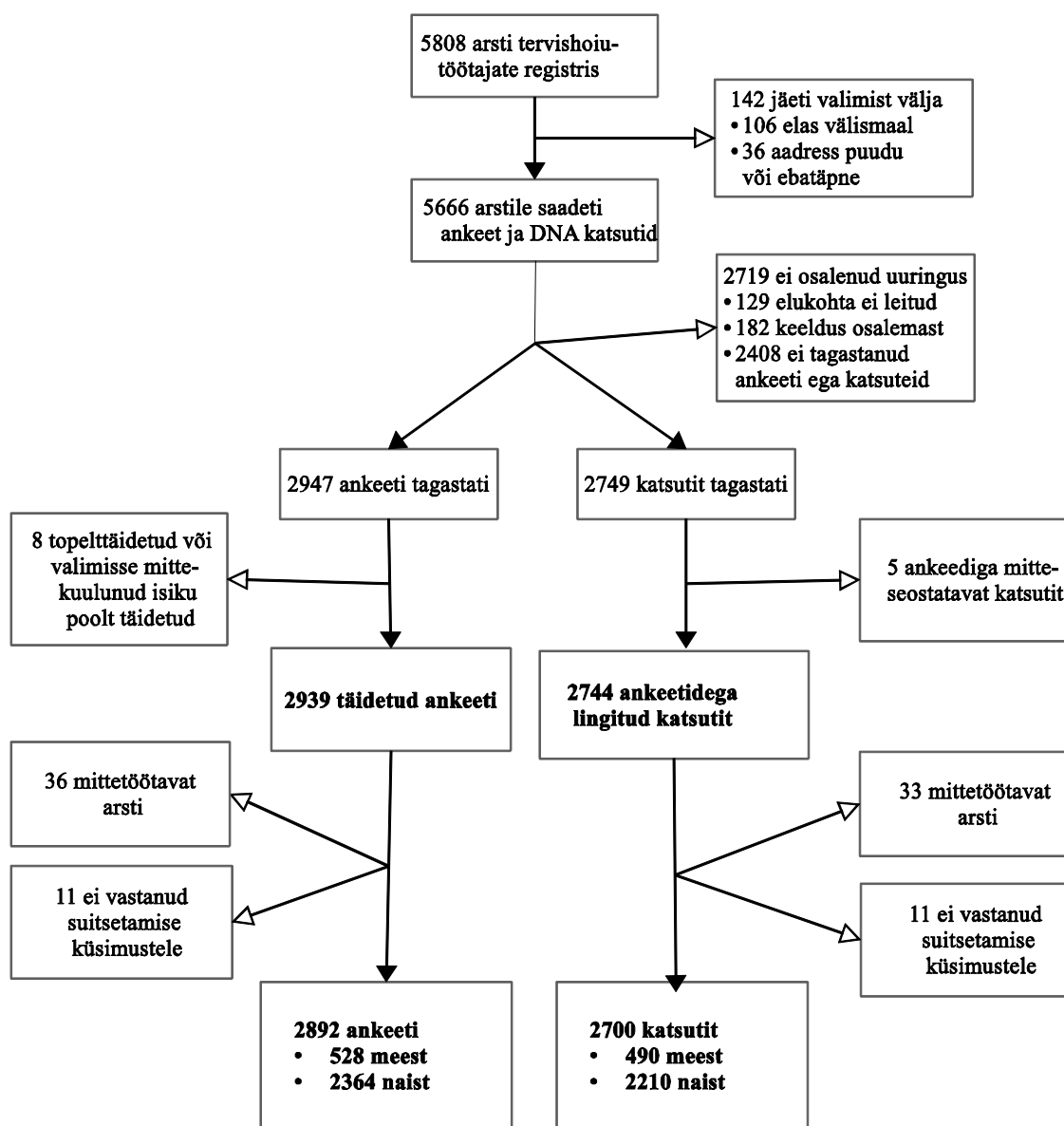
Läbilõikelisse postiküsitlusuuringusse kaasati Eesti Tervishoiutöötajate registris 1. juuli 2014. aasta seisuga registreeritud Eestis alaliselt töötavad arstid ja hambaarstid. Eesti Tervishoiutöötajate registri vahendusel saadi arsti nimi, isikukood, sünniaasta, kutse, eriala ja töökoha nimi. Rahvastikuregistriga linkimisel saadi valimisse kuuluvate isikute täpsed elukoha aadressid.

Uuringus kasutatud küsimustik oli sarnane 2002. aasta suitsetamisuuringu küsimustikuga ja koosnes 46st peamiselt valikvastusega küsimusest sotsiaaldemograafiliste andmete, tervise enesehinnangu, suitsetamiskäitumise, nikotiinisõltuvuse, suitsetamisse suhtumise, sellest loobumise ning patsientide nõustamise kohta. Suitsetamisharjumust mõjutavate geneetiliste tegurite analüüsimiseks võtsid uuringualused endalt põsekaapeproovid.

Uuringukomplekt sisaldas küsimustikku, kahte steriilset vatipulgaga katsutit põsekaapeproovi võtmiseks, uuringu kaaskirja, proovivõtu juhendit (Lisa 1) ning margistatud tagasisaatmise aadressiga ümbrikut. Kaaskiri ehk informeeritud nõusoleku leht kirjeldas uuringu eesmärki, metoodikat ja uuritava andmete esitamise kaitseks kasutatavaid meetmeid. Uuringu käigus kontakteeruti valimisse kuuluvate isikutega vajadusel kuni kolm korda. Esmalt saadeti uuringukomplekt kogu valimile, seejärel kuu möödudes saadeti mittevastanutele meeldetuletuskiri ning ligi kuu hiljem mittevastanutele veelkord kogu uuringukomplekt. Tervishoiutöötajate registrist saadud valimisse kuulus 5808 arsti, kellest 106 elas rahvastikuregistri andmetel välismaal ning 361 puudus kodune aadress või oli kirjasolev aadress ebatäpne (joonis 1). Need 142 arsti jäid uuringust välja. Valimi lõplikuks suuruseks oli 5666 arsti, kellele uuringumaterjalid saadeti. Neist 182 keeldus uuringus osalemisest, 129 korral ei jõudnud materjalid uuritavateni ja 2408 juhul jäeti teadmata põhjusel vastamata. Täidetud kujul laekus 2947 küsimustikku, millest 8 juhul oli vastaja kas täitnud küsimus-

tiku kaks korda või oli seda teinud küsimustikku mittesaanud isik. Seega osales uuringus 2939 arsti, kellest 36 osutusid mittetöötavateks. Uuringu kohandatud vastamismäär oli 53,1% (kohandamata vastamismäär 51,9%). Põsekaapeprooviga katsutid tagastati 2749 juhul (93%), kuid 5 korral ei olnud võimalik tagasisaadetud katsutite isikustamine.

Käesolevasse uuringusse kaasati kõik töötavad 2892 arsti (528 meest ja 2364 naist), kes olid küsimustikus vastanud suitsetamise staatuse küsimustele korrektselt (11 jäi seetõttu välja). Nende arstide poolt tagasisaadetud katsutite arv oli 2700 (490 meest ja 2210 naist) (joonis 1).



Joonis 1. Uuringu valimi koostamine, Arstide suitsetamise uuring 2014.

4.2. Epidemioloogiline osa

4.2.1. Andmete sisestamine ja puhastamine

Andmete sisestamiseks kasutati vabavaralise EpiInfo 3.5.3 tarkvaraga koostatud sisestusvormi. Lisaks esmasele sisestamisele kasutati topeltvigade vältimiseks topeltsisestust. Vigade kontrollimisel kõrvutati kahe sisestuskorra andmemaatrikseid. Erinevuse korral lähtuti ankeediandmetest. Käesoleva magistritöö autor osales andmete sisestamisel.

4.2.2. Töös kasutatavad tunnused

Suitsetamise staatus kujunes vastavalt kolmele ankeedis vastatud küsimusele “Kas Te olete kunagi suitsetanud enamvähem pidevalt (regulaarselt vähemalt aasta jooksul)?” (Lisa 2, küsimus 9), “Kas Te praegu suitsetate?” (Lisa 2, küsimus 11) ning “Kas Te praegu suitsetate pidevalt (iga päev)?” (Lisa 2, küsimus 12). Küsimustele vastanud jagati nelja rühma: “igapäevasuitsetaja”, “juhusuitsetaja”, “endine suitsetaja” ning “mitte kunagi suitsetanud”. Nikotiinisõltuvuse määramiseks Fagerströmi testi järgi kasutati analüüsis ainult igapäevasuitsetajaid.

Sotsiaaldemograafilistest teguritest kasutati järgnevaid:

Sugu – mees/naine, vastajad olid ankeedil soo ise märkinud. Vajadusel täpsustati seda isikukoodi põhjal (Lisa 2, küsimus 2).

Vanuse määramiseks panid vastajad kirja täpse sünniaasta ja sünnikuupäeva (Lisa 2, küsimus 1). Vajadusel täpsustati seda isikukoodi abil. Käesoleva töö jaoks arvutati vastaja vanus 1.10.2014 aasta seisuga. Vanust kasutati rühmitatult: –34, 35–44, 45–54, 55–64, 65+. Logistilises regressioonalüüsis kasutati vanust pideva tunnusena.

Rahvuse määratlemiseks oli vastajatel võimalik valida vastusevariantide “eestlane”, “venelane” või “muu” vahel (Lisa 2, küsimus 5.) Töös rühmitati rahvus järgmiselt: “eestlased” ja “mitte-eestlased”.

Perekonnaseisu määratlemiseks oli võimalik vastajatel märkida “abielus/vabaabielus”, “vallaline”, “lahutatud/lahus elav” ning “lesk” (Lisa 2, küsimus 4). Logistiliseks regressiooniks rühmitati tunnus kaheväärtuseliseks: “abielus/vabaabielus” ja “vallaline, lahutatud/lahus elus/lesk”.

Nikotiinisõltuvuse määramiseks kasutati Fagerströmi testi, mis koosneb 6 küsimusest (Lisa 2, küsimused 13–18), mille iga vastus annab etteantud punktide arvu (0–3 p) ja mis on täies mahus esitatud kirjanduse ülevaates lk 13:

Nende 6 küsimuse vastuste põhjal arvutati välja indiviidi nikotiinisõltuvuse tugevus järgmiselt:

0–3 punkti	–	väike
4–5 punkti	–	mõõdukas
6–7 punkti	–	suur
8–10 punkti	–	väga suur

Logistilise regressioonanalüüsi tarvis rühmitati tunnus 2-skooriliseks: 0–5 punkti: mõõdukas või väiksem sõltuvus ja 6–10 punkti: vähemalt suur sõltuvus.

Suitsetamiskäitumist iseloomustavad tegurid olid järgmised:

Suitsetamise alustamise vanuse määramiseks olid vastajad vastanud küsimustikus küsimusele „Kui vanalt hakkasite esimest korda suitsetama?“ ning märkinud vanuse aastates (Lisa 2, küsimus 10). Sagedustabelites kasutati suitsetamise alustamise vanust rühmitatult: –17; 18–20; 21+. Logistilises regressioonanalüüsis kasutati vanust pideva tunnuseks.

Suitsetamisest loobumise soov oli küsimustikus esitatud vastusevariantidena „jah“ ja „ei“ (Lisa 2, küsimus 24).

Suitsetamisest loobumise katsete arv määratles küsimustikule vastaja küsimusega „Mitu korda te olete tõsiselt üritanud suitsetamisest loobuda?“ ning võimalik oli märkida vastavalt: „mitte kordagi“, „1–2 korda“, „3–4 korda“, „5 korda või rohkem“ (Lisa 2, küsimus 25). Valimi väiksuse tõttu rühmitati tunnus kolmeväärtuseliseks: „mitte kordagi“, „1–2 korda“ ning „3 või rohkem korda“.

Tööl suitsetamise kohta küsimusele „Kus te tööl peamiselt suitsetate?“ oli ankeedis võimalik vastata: „tööl ma ei suitseta“, „suitsetan selleks ettenähtud ruumis/alal“, „mujal, ...“ (Lisa 2, küsimus 21). Tulemused on esitatud sagedustabelis, kuid valimi väiksuse tõttu ei olnud võimalik tunnust kasutada logistilise regressioonanalüüsi mudelites.

Tööl suitsetamise seltskonna küsimus „Kellega te tööl enamasti suitsetate?“ oli küsimustikus esitatud vastusevariantidena: „ükski“, „töökaaslasega“ ning „kellegi teisega, ...“ (Lisa 2, küsimus 22). Seoste analüüsiks rühmitati tunnus kaheväärtuseliseks: „ükski“ ning „kellegi teisega“. Andmed on esitatud sagedustabelis, kuid valimi väiksuse tõttu ei olnud tunnust võimalik kasutada logistilise regressiooni mudelites.

4.3. Geneetiline osa

Proovide ettevalmistamine PSP® SalivaGene DNA HTS 96 Kit/ C protokollil alusel oli esmalt vajalik selleks, et põsekaape kogumistuubide vatipulkade küljest oleks võimalik eraldada eelnevalt kogutud kaape rakud. Seejärel oli vajalik eraldatud rakkudelt omakorda eraldada analüüsiks vajaminev DNA.

Tööprotsesside järjestus laboris oli järgmine:

- 1) DNA eraldamine
- 2) DNA proovi kordistamine (paljundamine)
- 3) DNA määramine

4.3.1. DNA eraldamine

DNA eraldamine toimus 13 etapina põsekaape rakkudelt erinevate reagentide abil **PSP® SalivaGene DNA HTS 96 Kit/ C** protokollil ettekirjutiste alusel. Eraldatud DNA säilitati edasisteks analüüsideks -21°C. Esmalt kasutati rakumembraani lagundamiseks proteinaas Kd. Rakkude lüüsimiseks ja DNA rakkudest kättesaamiseks ning sidumiseks kasutati elueerimispuhvreid (sidumispuhver A ja sidumispuhver B). Seejärel toimus pesemispuhvri ning 70% etanooli abil DNA lõplik kontaminatsioonist pesemine. Viimaks teostati elueerimispuhvri abil DNA elueerimine proovide jaoks ettenähtud plaatidel.

4.3.2. DNA proovi kordistamine β -globiini praimeritega

Reaktsiooni läbiviimiseks sisaldas reaktsioonisegu järgnevaid reagente vastavates kontsentratsioonides: 4 μ l *Solis 5x HOT PIREPol Blend Master Mix Ready to Load* eelnevalt tootja poolt kokkusegatud reagentidest, 2 μ l eraldatud DNAd, 10 μ l destilleeritud vett ning 2 μ l 22 aluspaari pikkuseid β -globiini praimerite juppe: KM29 (5'-CCCTTAGGCTGCTGGTGGTC-3') ja KM38 (5'-GCAGCTCACTCAGTGTGGCA-3'). DNA kordistamiseks vajalikule polümeeriahelreaktsioonile (PCR) eelnes initsiatsioonietapp 95°C juures 12 minutit. PCRi reaktsioon viidi läbi 35 tsüklina, kus iga tsükel koosnes 3 etapist:

DNA-ahelate denatureerimine toimus temperatuuril 95°C 30 sekundit

Praimerite seondumine toimus 30 sekundi jooksul 57°C juures

DNA süntees toimus 72°C juures 20°C

Tsüklite lõpus oli 5 minutiline ekstensioonietapp. PCR-i tulemusena saadud produktide olemasolu suurust kontrolliti agarooos-geelelektroforeesi abil.

Käesoleva töö autor osales DNA eraldamise PCRi protsessis.

4.3.3. DNA määramine geelelektroforeesiga

Polümeraasiahelreaktsiooni produktidest kanti 15 µl eelnevalt valmistatud 1%-le agarooosgeelile ning eraldamine toimus tris-atsetaat-EDTA (TAE) puhvri keskkonnas. Nimetatud puhvri pH on 8. Lisaks eelnevalt saadud PCR-produktidele lisati geelihammastesse eelnevalt kokku segatud laadimispuhver, mis sisaldas indikaatorvärvina broomfenoolsinist ja glütserooli. Kõige äärmistesse geelihammastesse pipeteeriti *DNA ladder 100bp Solis (100 bp DNA Ladder Ready to Load)* suurusmarker ehk *ladder*, mis vastavalt tootja kirjeldusele sisaldas 13 diskreetset DNA fragmenti, pikkusega 100–3000 aluspaari. Nende põhjal oli hiljem võimalik hinnata saadud DNA-produktide pikkusi.

4.4. Andmeanalüüs

Andmeanalüüs viidi eraldi läbi meestel ja naistel. Epidemioloogilisest osast suitsetamise staatuse, nikotiinisõltuvuse, sotsiaaldemograafiliste tegurite ja suitsetamiskäitumise ning geneetilisest osast põsekaapeproovi saatnute ning DNAd sisaldavate proovide kirjeldamiseks kasutati sagedustabeleid. Rühmadevaheliste erinevuste väljaselgitamiseks kasutati Fisheri testi. Arvutati välja suitsetamise levimusmäärad koos usaldusvahemikega (95% CI). Fagerströmi testiga kogutud punktide (0–10) põhjal arvutati välja nikotiinisõltuvuse tugevuse keskmine skoor koos 95% usaldusvahemikega.

Seoste hindamiseks (1) nikotiinisõltuvuse ning sotsiaaldemograafiliste ja suitsetamiskäitumuslike tegurite vahel, (2) põsekaapeproovi saatnute ning soo, vanuse ja suitsetamise staatuse vahel kasutati logistilist regressioonanalüüsi. Arvutati kõigile mudelis kasutatud teguritele kohandatud šansisuhted (OR) koos 95% usaldusvahemikega (95% CI).

Uuringusse kaasati kõikide suitsetamise staatuse küsimustele vastanud töötavate arstide küsimustikud (n=2892) ja põsekaapeproovid (n=2700). Nikotiinisõltuvusega seotud analüüsi kaasati vaid igapäevasuitsetajate küsimustikud (n=182) ja nende põsekaapeproovid (n=168). Logistilisest regressioonanalüüsist jäid välja need arstid, kes ei olnud vastanud mõnele sotsiaaldemograafilise teguri või suitsetamiskäitumise küsimusele.

5. TULEMUSED

5.1. Epidemioloogiline osa

5.1.1. Suitsetamise levimus ja nikotiinisõltuvus

Töötavate arstide keskmine vanus oli 51,5 aastat $SD \pm 14,1$ (meestel $52,7 \pm 14,5$ ja naistel $51,2 \pm 13,9$).

Igapäevasuitsetajaid oli meesarstide hulgas 12,1% ning naisarstide hulgas enam kui 2 korda vähem (4,9%) (tabel 1). Kõige rohkem oli arste, kes polnud kunagi suitsetanud – meesarstidest 52,7% ning naisarstidest ligi 74,4%. Endisi suitsetajaid oli vastavalt 31,8% ja 19,0%.

Tabel 1. Arstide suitsetamise staatus (n, %, 95% CI) soo järgi, Arstide suitsetamise uuring 2014

Suitsetamise staatus	Mehed n=528			Naised n=2363			Kokku n= 2892		
	n	%	95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI
Igapäeva	64	12,1	9,4–15,1	118	4,9	4,1– 5,9	182	6,3	5,4– 7,2
Juhu	15	2,8	1,6– 4,6	31	1,3	0,0– 1,9	46	1,6	1,2– 2,1
Endine	169	31,8	28,0–36,0	451	19,0	17,5–20,7	620	21,4	19,9–23,0
Mitte kunagi	280	52,7	48,4–57,0	1764	74,4	72,8–76,4	2044	70,4	69,0–72,3

Igapäevaselt suitsetavate arstide keskmine vanus oli 54,7 aastat, $SD \pm 12,5$ (meestel $53,0 \pm 14,0$ ja naistel $55,6 \pm 11,6$).

Igapäevaselt suitsetavate arstide sotsiaaldemograafiliste tegurite jaotusest annab ülevaate tabel 2. Vanuserühma järgi oli andmestikus kõige rohkem 55–64aastaseid igapäevaselt suitsetavaid arste (vastavalt 29,7% mehi ja 38,1% naisi), moodustades kokku üle kolmandiku valimist (35,2%). Rahvuse järgi oli suurem osa arstidest eestlased (meesarstidest 73,4% ning naisarstidest 82,2%). Elukohapõhiselt oli nii mees- kui naisarstide hulgas kõige rohkem neid, kes elasid minigis muus linnas (v.a Tallinn) (47,2%), 14,8% arstidest märkis elukohana muu asula, valla või maakonna. Perekonnaseisu järgi oli arstide hulgas kõige rohkem abielus või vabaabielus olevaid arste, keda oli meesarstidest ligi 82,8% ning naisarstidest 51,7% vastanutest.

Tabel 2. Sotsiaaldemograafiliste tunnuste jaotus (n, %) igapäevaselt suitsetavate arstide hulgas soo järgi, Arstide suitsetamise uuring 2014

Tunnus	Mehed		Naised		Kokku	
	n	%	n	%	n	%
Vanuserühm						
–34	10	15,6	7	5,9	17	9,3
35–44	4	6,3	12	10,2	16	8,8
45–54	18	28,1	31	26,3	49	26,9
55–64	19	29,7	45	38,1	64	35,2
65+	13	20,3	23	19,5	36	19,8
Rahvus						
Eestlane	47	73,4	97	82,2	144	79,1
Venelane	14	21,9	13	11,0	27	14,8
Muu	3	4,7	8	6,8	11	6,0
Elukoht						
Tallinn	22	34,4	47	39,8	69	37,9
Muu linn	32	50	54	45,8	86	47,2
Muu asula, vald, maakond	10	15,6	17	14,4	27	14,8
Perekonnaseis						
Abielus/vabaabielus	53	82,8	61	51,7	114	62,6
Vallaline	8	12,5	16	13,5	24	13,2
Lahutatud/lahus elav	2	3,1	25	21,2	27	14,9
Lesk	1	1,6	16	13,6	17	9,3
Kokku	64	100	118	100	182	100

Igapäevasuitsetajate nikotiinisõltuvust hinnati käesolevas magistritöös Fagerströmi testi abil, mis põhineb 6 küsimusel (tabel 3). Mees- ning naisarstide hulgas oli kõige enam neid (34,6%), kes päeva esimese sigareti suitsetasid 6–30 minuti jooksul pärast ärkamist. Kõige vähem oli arste, kes suitsetasid esimese sigareti 5 minuti jooksul pärast ärkamist (meestest 14,1% ja naistest 7,6%). Naisarstide hulgas oli kõige rohkem neid, kes suitsetasid kuni 10 sigaretti päevas (59,3%). Meesarstide hulgas suitsetasid ligi pooled (48,4%) päevas 11–20 sigaretti. Nii mees- kui naisarstidest märkis enamus (89,6%), et neil ei ole raske loobuda suitsetamisest kohtades, kus see on keelatud. Arstidest 55,0% jaoks oli raskem loobuda mõne muu sigareti suitsetamisest võrreldes hommikuse esimese suitsuga. Vastanutest ei suitsetanud hommikul rohkem kui ülejäänud päeva jooksul 81,9% ning 17,6% arstidest suitsetas ka siis, kui nad pidid haiguse tõttu voodisse jääma.

Tabel 3. Fageströmi testi kuue küsimuse vastuste jaotus (n, %) igapäevaselt suitsetavate arstide hulgas soo järgi, Arstide suitsetamise uuring 2014

Küsimus (punktide arv)	Mehed		Naised		Kokku	
	n	%	n	%	n	%
Mitu minutit pärast ärkamist Te tõmbate päeva esimese sigareti?						
5 minuti jooksul (3 p)	9	14,0	9	7,6	18	9,9
6–30 minuti jooksul (2 p)	20	31,3	45	36,4	63	34,6
31–60 minuti jooksul (1 p)	17	26,6	39	31,4	54	29,7
Hiljem (0p)	20	28,1	32	24,6	47	25,8
Mitu sigaretti Te päevas suitsetate (keskmiselt)?						
kuni 10 (0 p)	26	40,6	70	59,3	96	52,7
11–20 (1 p)	31	48,4	39	33,1	70	38,5
21–30 (2 p)	6	9,4	8	6,8	14	7,7
enam kui 30 (3p)	1	1,6	1	0,8	2	1,1
Kas Teil on raske loobuda suitsetamisest kohtades kus see on keelatud?						
Jah (1 p)	8	12,5	11	9,3	19	10,4
Ei (0 p)	56	87,5	107	90,7	163	89,6
Millisest sigaretist on Teil kõige raskem loobuda?						
Esimesest hommikul (1 p)	27	42,2	43	35,7	70	38,4
Mõnest teisest (0 p)	35	54,7	65	54,8	100	55,0
Vastamata	2	3,1	10	9,5	12	6,6
Kas Te suitsetate hommikuti rohkem kui ülejäänud ajal päevast?						
Jah (1 p)	18	28,1	14	11,9	32	17,6
Ei (0 p)	46	71,9	103	87,3	149	81,9
Vastamata	0	0,0	1	0,8	1	0,5
Kas Te suitsetate kui olete nii haige, et peate jääma voodisse?						
Jah (1 p)	18	28,1	14	11,9	32	17,6
Ei (0 p)	46	71,9	103	87,3	149	81,9
Vastamata	0	0,0	1	0,8	1	0,5
Kokku	64	100	118	100	182	100

Fagerströmi testis kasutatud 6 küsimuse vastuste skooride põhjal arvutati välja nikotiinisõltuvuse tugevus (tabel 4). Kõige rohkem esines nii igapäevaselt suitsetavate naiste kui meeste hulgas mõõdukat nikotiinisõltuvust (meestel 40,3% ja naistel 49,5%). Väga suurt nikotiinisõltuvust esines vaid 4,8% mees- ja 3,7% naisarstidest. Nikotiinisõltuvuse tugevuse rühmitamisel kaheks oli 72,6% mees- ja 74,8% naisarstidest mõõdukas või väiksem nikotiinisõltuvus ning 27,4% meestest ja 25,2% naistest vähemalt suur nikotiinisõltuvus.

Nikotiinisõltuvuse tugevuse keskmine skoor oli 4,7 (95% CI 4,4–4,9) ning see meestel ja naistel statistiliselt oluliselt ei erinenud ($p>0,05$).

Tabel 4. Nikotiinisõltuvuse tugevus (n, %) Fagerströmi testi põhjal igapäevaselt suitsetavate arstide hulgas soo järgi, Arstide suitsetamise uuring 2014

Nikotiinisõltuvuse tugevus	Mehed		Naised		Kokku	
	n	%	n	%	n	%
Mõõdukas või väiksem	45	72,6	80	74,8	125	74,0
Väike	20	32,3	27	25,3	47	27,8
Mõõdukas	25	40,3	53	49,5	78	46,2
Vähemalt suur	17	27,4	27	25,2	44	26,0
Suur	14	22,6	23	21,5	37	21,9
Väga suur	3	4,8	4	3,7	7	4,1
Kokku	62	100	107	100	169	100

Suitsetamiskäitumist iseloomustavad näitajad on kirjeldatud tabelis 5. Nii meeste kui naiste puhul esines kõige enam mõõduka või väiksema sõltuvusega arste, kelle suitsetamise alustamise vanus jäi 18–20. eluaasta vahele. Suure ja väga suure sõltuvuse korral olid meesarstid kõige enam alustanud suitsetamist enne 18aastaseks saamist (58,8%), naisarstid 18–20aastaselt (48,2%). Naistel leiti nikotiinisõltuvuse tugevuse ja suitsetamise alustamise vahel oluline seos ($p=0,001$). Naiste hulgas, kes olid suitsetamist alustanud 17aastaselt või nooremalt, oli ligi 5 korda rohkem vähemalt suure nikotiinisõltuvusega igapäevasuitsetajaid kui mõõduka või väiksema nikotiinisõltuvusega igapäevasuitsetajaid.

Üle poolte igapäevaselt suitsetavatest arstidest, nii mõõduka või väiksema kui ka vähemalt suure sõltuvusega, ei soovinud suitsetamisest loobuda. Mõõduka või väiksema nikotiinisõltuvusega meesarstidest oli kõige rohkem (37,8%) neid, kes olid suitsetamisest loobumiseks teinud 1–2 katset, vähemalt suure sõltuvuse korral oli kõige enam tehtud 3 ja rohkem katset (47,1%). Naisarstidest oli nii mõõduka või väiksema kui vähemalt suure sõltuvuse korral kõige enam tehtud 1–2 loobumiskatset, vastavalt 42,5% ja 59,3%. Mõõduka või väiksema ja vähemalt suure sõltuvuse korral suitsetasid meesarstid töö juures kõige enam selleks ette nähtud alal (vastavalt 51,1% ja 58,8%). Olenemata nikotiinisõltuvuse tugevusest oli naisarstide hulgas kõige rohkem neid, kes tööl ei suitsetanud (mõõduka või väiksema sõltuvuse korral 56,3% ja vähemalt suure sõltuvuse korral 44,4%). Olenemata nikotiinisõltuvuse tugevusest suitsetasid mehed tööl olles enamasti üksinda. Naistest oli vähemalt suure nikotiinisõltuvusega igapäevasuitsetajate hulgas oluliselt rohkem neid kes suitsetasid töö juures üksi (40,8%), aga mitte kellegagi koos (15,0%) ($p=0,013$). Naisarstidest polnud ligikaudu pooled sellele küsimusele vastanud.

Tabel 5. Suitsetamiskäitumine nikotiinisõltuvuse tugevuse järgi igapäevaselt suitsetavate arstide hulgas, Arstide suitsetamise uuring 2014

Tunnus	Mehed				Naised			
	Mõõdukas või väiksem sõltuvus		Vähemalt suur sõltuvus		Mõõdukas või väiksem sõltuvus		Vähemalt suur sõltuvus	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Suitsetamise alustamise vanus^a								
–17	12	26,7	10	58,8	6	7,5	10	37,0
18–20	22	48,9	4	23,5	45	56,3	13	48,2
21+	11	24,4	3	17,7	29	36,2	4	14,8
Vastamata	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Suitsetamisest loobumise soov								
Jah	12	26,7	6	35,3	17	21,3	5	18,5
Ei	27	60,0	9	52,9	44	55,0	14	51,9
Vastamata	6	13,3	2	11,8	19	23,7	8	29,5
Suitsetamisest loobumise katsete arv								
Mitte ühtegi	13	28,9	4	23,5	25	31,3	3	11,1
1–2 korda	17	37,8	5	29,4	34	42,5	16	59,3
3+ korda	14	31,1	8	47,1	18	22,5	8	29,6
Vastamata	1	2,2	0	0,0	3	3,7	0	0,0
Tööl suitsetamise koht								
Tööl ei suitseta	17	37,8	2	11,8	45	56,3	12	44,4
Ette nähtud alal	23	51,1	10	58,8	26	32,5	10	37,0
Mujal	5	11,1	4	23,5	19	11,2	5	18,5
Vastamata	0	0,0	1	5,9	0	0,0	0	0,0
Tööl suitsetamise seltskond^b								
Üksi	21	46,7	11	64,7	12	15,0	11	40,8
Kellegi teisega	10	22,2	3	17,7	24	30,0	4	14,8
Vastamata	14	31,1	3	17,6	44	55,0	12	44,4
Kokku	45	100	17	100	80	100	27	100

^aNaistel esines seos nikotiinisõltuvuse ja suitsetamise alustamise vanuse vahel ($p=0,001$).

^bNaistel esines seos nikotiinisõltuvuse ja kas suitsetati töö juures kas üksi või kellegagi koos suitsetamise vahel ($p=0,013$).

5.1.2. Nikotiinisõltuvuse seosed sotsiaaldemograafiliste ja suitsetamiskäitumuslike teguritega

Tabelis 6 ja tabelis 7 on esitatud vastavalt mees- ja naisarstide nikotiinisõltuvuse seosed sotsiaaldemograafiliste ning suitsetamiskäitumist iseloomustavate teguritega.

Meesarstidel ei esinenud statistiliselt olulisi seoseid nikotiinisõltuvuse ja sotsiaaldemograafiliste ega suitsetamiskäitumuslike tegurite vahel (tabel 6).

Tabel 6. Igapäevaselt suitsetavate meesarstide nikotiinisõltuvuse (vähemalt suur vs mõõdukas või väiksem) šansisuhted (OR) koos 95% usaldusvahemikuga (95% CI) sõltuvalt sotsiaaldemograafilistest teguritest ja suitsetamiskäitumisest, Arstide suitsetamise uuring 2014

Tunnus	Kohandamata		Kohandatud*	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Vanus	1,02	0,98–1,06	1,03	0,97–1,09
Rahvus				
Eestlane	1		1	
Mitte eestlane	1,29	0,37–4,47	1,85	0,39–8,86
Elukoht				
Tallinn	1		1	
Muu linn, v.a. Tallinn	0,54	0,15–1,98	0,42	0,08–2,18
Muu asula, vald, maakond	2,01	0,41–9,98	2,80	0,38–20,28
Perekonnaseis				
Abielus/vabaabielus	1		1	
Vallaline, lahutatud/lahus elav, lesk	0,53	0,10–2,77	1,24	0,16–10,05
Suitsetamise alustamise vanus	0,87	0,73–1,04	0,86	0,70–1,06
Suitsetamisest loobumise soov				
Jah	1		1	
Ei	0,67	0,19–2,30	0,36	0,07–1,79
Suitsetamisest loobumise katsete arv				
Mitte ühtegi korda	1		1	
1–2 korda	0,95	0,21–4,28	1,11	0,21–5,76
3+ korda	1,86	0,45–7,67	1,67	0,30–9,20

*OR kohandati kõigile tabelis esitatud tunnustele.

Naisarstidel esines statistiliselt oluline seos vaid naiste suitsetamise alustamise vanuse ja nikotiinisõltuvuse tugevuse vahel nii kohandamata kui ka kõigile teguritele kohandatud mudelis (tabel 7). Iga aasta võrra hiljem suitsetamise alustamisega oli šanss tugeva nikotiinisõltuvuse tekkimiseks väiksem (OR=0,74; 95% CI 0,57–0,94). Naiste nikotiinisõltuvuse tugevus polnud seotud teiste sotsiaaldemograafiliste ega suitsetamiskäitumist iseloomustavate teguritega.

Tabel 7. Igapäevaselt suitsetavate naisarstide nikotiinisõltuvuse (vähemalt suur vs mõõdukas või väiksem) šansisuhted (OR) koos 95% usaldusvahemikuga (95% CI) sõltuvalt sotsiaaldemograafilistest teguritest ja suitsetamiskäitumisest, Arstide suitsetamise uuring 2014

Tunnus	Kohandamata		Kohandatud*	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Vanus	1,00	0,96–1,04	1,04	0,98–1,10
Rahvus				
Eestlane	1		1	
Mitte eestlane	2,19	0,71–5,87	1,19	0,25–5,68
Elukoht				
Tallinn	1		1	
Muu linn, v.a. Tallinn	1,16	0,46–2,93	1,24	0,33–4,61
Muu asula, vald, maakond	0,45	0,09–2,30	0,37	0,06–2,57
Perekonnaseis				
Abielus/vabaabielus	1		1	
Vallaline, lahutatud/lahus elav, lesk	0,53	0,21–1,30	0,30	0,09–1,04
Suitsetamise alustamise vanus	0,74	0,61–0,90	0,74	0,57–0,94
Suitsetamisest loobumise soov				
Jah	1		1	
Ei	1,08	0,33–3,47	1,96	0,41–9,41
Suitsetamisest loobumise katsete arv				
Mitte ühtegi korda	1		1	
1–2 korda	3,92	1,03–14,93	4,15	0,68–25,53
3+ korda	3,70	0,86–15,92	3,76	0,48–29,07

*OR kohandati kõigile tabelis esitatud tunnustele.

5.2. Geneetiline osa

5.2.1. Tagasisaadetud põsekaapeproovid sotsiaaldemograafiliste tegurite, suitsetamise ja nikotiinisõltuvuse järgi

Käesolevasse töösse kaasati suitsetamise staatuse küsimustele vastanud töötavad arstid (n=2892), kellest isevõetud põsekaapeproovi tagastas 93,4% (n=2770), neist olid 18,1% (n=490) mehed ja 81,9% (n=2210) naised.

Proovid tagastanud arstide keskmine vanus oli 51,4 aastat, SD±14,1 (meestel 52,7, SD±14,4 ja naistel 51,1, SD±14,0). Põsekaapeproovide tagastanud ja mittetagastanud arstide sotsiaaldemograafiliste tunnuste võrdlemisel ei leitud erinevust vanuse, rahvuse, elukoha ega perekonnaseisu järgi (tabel 8). Vanuse järgi tagastasid nii mees- kui naisarstidest proove kõige rohkem 45–54aastased (vastavalt 24,7% ja 25,3%). Kõige vähem saatsid proove tagasi kuni 34aastased mehed (13,3%) ja 35–44aastased naised (14,9%). Nii mees- kui naisarstide hulgas oli proovi tagastanutest enamus eesti rahvusest (vastavalt 77,4% ja 83,4%).

Tabel 8. Põsekaapeproovi tagasisaatanud ja saatmata jätnud arstide osakaalud (%) sotsiaaldemograafiliste tegurite ja suitsetamise staatuse järgi, Arstide uuring 2014

Tunnus	Mehed (n=529)	Naised (n=2363)	Kokku (n=2892)			
	Proovi tagasi saatmine					
	Jah (n=490)	Ei (n=39)	Jah (n=2210)	Ei (n=153)	Jah (n=2700)	Ei (n=192)
Vanuserühm						
–34	13,3	17,9	16,9	13,7	16,3	14,6
35–44	15,9	15,4	14,9	14,4	15,1	14,6
45–54	24,7	15,4	25,3	28,8	25,2	26,0
55–64	23,7	23,1	24,2	25,5	24,1	25,0
65+	22,5	28,2	18,6	17,6	19,3	19,8
Rahvus						
Eestlane	77,4	64,1	83,4	81,7	82,3	78,1
Mitte-eestlane	22,6	33,3	16,5	17,6	17,6	20,8
Vastamata	0,0	2,6	0,1	0,7	0,1	1,0
Elukoht						
Tallinn	38,6	43,6	37,1	37,2	37,4	38,5
Muu linn	45,9	35,9	41,5	41,8	42,3	40,6
Muu asula	14,1	15,4	20,7	20,3	19,5	19,3
Vastamata	1,4	5,1	0,7	0,7	0,9	1,6
Perekonnaseis						
Abielus	87,1	79,5	67,9	71,9	71,4	73,4
Lahus elav	12,9	17,9	31,7	28,1	28,3	26,0
Vastamata	0,0	2,6	0,4	0,0	0,3	0,5
Suitsetamise staatus^{a,b}						
Pole kunagi	51,4	74,4	73,7	86,9	69,7	84,4
Endine	32,9	20,5	19,6	11,8	22,0	13,5
Juhu	2,9	2,6	1,4	0,0	1,7	0,5
Igapäeva	12,9	2,6	5,3	1,3	6,6	1,6

^aMeestel oli proovi tagasisaatmine seotud suitsetamise staatusega ($p=0,034$).

^bNaistel oli proovi tagasisaatmine seotud suitsetamise staatusega ($p=0,002$).

Tagasisaadetud proovidest kuulusid 6,6% igapäeva-, 1,7% juhu-, 22,0% endistele suitsetajatele ja 69,7% mitte kunagi suitsetanutele (tabel 8). Proovi tagastanud ja mittetagastanud arstid erinesid statistiliselt oluliselt suitsetamise staatuse poolest. Võrreldes proovi tagastanud 12,9% igapäeva-suitsetava meesarstiga oli neid proovi mittetagastanute hulgas 2,6%, naistel vastavalt 5,3% ja 1,3%. Endisi suitsetajaid oli proovi tagastanud meeste hulgas 32,9% ja mittetagastanud meeste hulgas 20,5%, naistel vastavalt 19,6% ja 11,8%.

Nii kohandamata kui vanusele ja soole kohandatud šansisuhted näitasid seoseid proovide tagasisaatmise ja suitsetamise staatuse vahel (tabel 9). Kõigile teguritele kohandatud mudelis oli võrreldes mitesuitsetavate arstidega endistel suitsetajatel ($OR=2,13$; 95% CI 1,38–3,28) ja iga-

päevasuisetajatel (OR=5,66; 95% CI 1,78–17,99) suurem šanss proovid tagastada. Proovide tagasisaatmisel ei leitud seost arstide vanuse ega sooga.

Tabel 9. Mees- ja naisarstide proovide tagasisaatmise (jah vs ei) šansisuhted (OR) koos 95% usaldusvahemikuga (95% CI) sõltuvalt soost, vanusest ja suitsetamise staatusest, Arstide suitsetamise uuring 2014

Tunnus	Kohandamata		Kohandatud*	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Vanus	1,00	0,99–1,01	0,99	0,98–1,02
Sugu				
Mees	1		1	
Naine	1,15	0,80–1,65	1,38	0,95–2,00
Suitsetamise staatus				
Pole kunagi	1		1	
Endine	1,96	1,29– 3,00	2,13	1,38– 3,28
Juhu	3,88	0,53–28,29	4,09	0,56–29,94
Igapäeva	5,11	1,61–16,17	5,66	1,78–17,99

*OR kohandatud kõigile tabelis esitatud tunnustele.

Tabelis 10 on kirjeldatud põsekaapeproove tagasi saatnud ja mittesaatnud arstide nikotiinisõltuvuse tugevust. Proovi tagastanud ja mittetagastanud mees- ja naisarstide nikotiinisõltuvus ei erinenud. Proovi tagastanud meestest 72,1% oli väikese või mõõduka ja 27,9% vähemalt suure nikotiinisõltuvusega (naistest vastavalt 75,5% ja 24,5%). Väga suure nikotiinisõltuvusega oli proovi tagastanud meestest 5,0% ja naistest 3,8%.

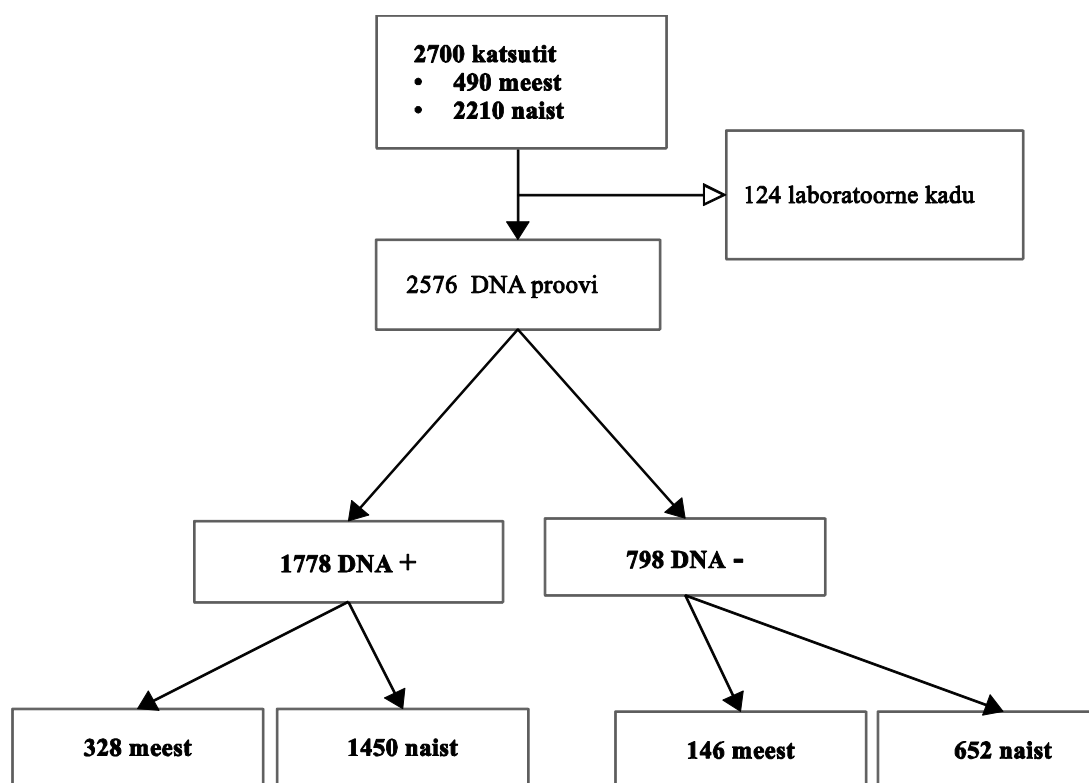
Tabel 10. Põsekaapeproovide tagasisaatmise osakaalud (%) nikotiinisõltuvuse järgi, Arstide uuring 2014

Tunnus	Mehed (n=61)		Naised (n=107)		Kokku (n=168)	
	Proov + (n=61)	Proov – (n=0)	Proov + (n=106)	Proov – (n=1)	Proov + (n=167)	Proov – (n=1)
Mõõdukas või väiksem						
Väike	31,1	0,0	25,5	0,0	27,5	0,0
Mõõdukas	41,0	0,0	50,0	0,0	46,7	0,0
Vähemalt suur						
Suur	22,9	0,0	20,7	100,0	21,6	100,0
Väga suur	5,0	0,0	3,8	0,0	4,2	0,0

5.2.2. Põsekaapeproovide DNA sisaldus sotsiaaldemograafiliste tegurite, suitsetamise ja nikotiinisõltuvuse järgi

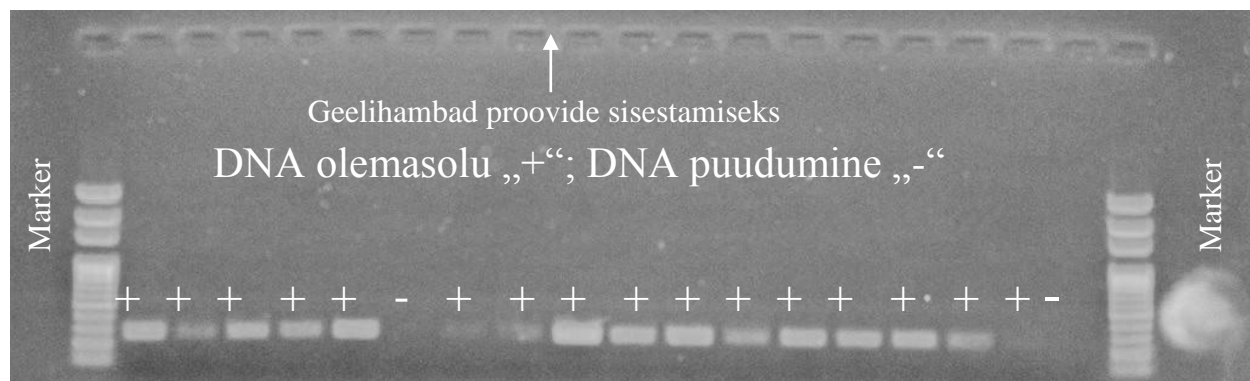
Suitsetamise staatuse küsimustele vastanud töötava arstkonna poolt tagasisaadetud proovidest (n=2700) määrati DNA sisaldust 95,4% s (n=2576), neist 69,0% s (n=1778) esines DNAd ja 31,0% (n=798) ei esinenud DNAd (joonis 2). DNAd sisaldavatest proovidest kuulus 18,4% (n=328) meestele ja 81,6% (n=1450) naistele, DNAd mittesisaldavatest proovidest (n=798) kuulusid 18,3% meestele ja 81,7% naistele.

DNAd sisaldavate proovide omanike keskmine vanus oli 51,1 aastat, SD±14,2 (meestel 53,2 aastat, SD±14,7 ja naistel 50,6 aastat, SD± 14,0).



Joonis 2. Põsekaapeproovid tagasisaatnud mees- ja naisarstide jaotus DNA sisalduse järgi proovis, Arstide suitsetamise uuring 2014.

DNA sisaldus proovis tehti kindlaks geelelektroforeesi meetodil, mille põhjal tuvastati DNA olemasolu horisontaalsete kriipsude reana (18 proovi ja 2 markerit) esitatud fotol (joonis 3). Lisaks on foreesil kasutatud markeri (100 aluspaarine) põhjal võimalik väita, et amplifitseeritud DNA jupid on ligi 300 aluspaari pikkused.



Joonis 3. DNA olemasolu kontrollimine geelelektroforeesi meetodil, Arstide suitsetamise uuring 2014.

Marker: 100 bp ladder

Arstid, kelle põsekaapeproovid sisaldasid DNAd, ei erinenud sotsiaaldemograafiliste tegurite ja suitsetamise staatuse poolest arstidest, kelle proovid DNAd ei sisaldanud (tabel 11). DNAd esines kõige rohkem 65aastaste ja vanemate meesarstide (25,0%) ja 45–54aastaste naisarstide proovides (25,9%). DNAd esines 78,1% eestlasest mees- ja 83,9% naisarsti põsekaapeproovis. Suitsetamise staatuse võrdlemine DNAd sisaldavates ja mittesisaldavate proovides oluliselt ei erinenud. Suitsetamise staatuse järgi kuulusid DNAd sisaldavatest põsekaapeproovidest suitsetavatele mees- ja naisarstidele vastavalt 14,3% ja 6,7%.

Nikotiinisõltuvus ei erinenud DNAd sisaldavaid ja mittesisaldavaid proove saatnud mees-ega naisarstide vahel (tabel 12). Mõõduka nikotiinisõltuvusega olid DNAd sisaldanud proove saatnutest 48,8% mees- ja 47,8% naisarsti.

Tabel 11. DNA sisalduse ja puudumisega põsekaapeproovide osakaalud (%) sotsiaal-demograafiliste tegurite ja suitsetamise staatuse järgi, Arstide uuring 2014

Tunnus	Mehed (n=474)		Naised (n=2102)		Kokku (n=2576)	
	DNA + (n=328)	DNA – (n=146)	DNA + (n=1450)	DNA – (n=652)	DNA + (n=1778)	DNA – (n=798)
Vanuserühm						
–34	13,4	13,0	18,0	15,6	17,1	15,2
35–44	14,0	17,8	14,9	16,4	14,7	16,7
45–54	24,1	28,1	25,9	23,9	25,6	24,7
55–64	23,5	23,3	23,4	24,8	23,5	24,6
65+	25,0	17,8	17,7	19,2	19,1	18,9
Rahvus						
Eestlane	78,1	77,4	83,9	82,7	82,8	81,7
Mitte-eestlane	21,9	22,6	16,0	17,2	17,1	18,2
Vastamata	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
Elukoht						
Tallinn	37,2	40,4	36,1	39,1	36,3	39,3
Muu linn	46,9	45,2	41,7	41,7	42,6	42,4
Muu asula	14,6	13,0	21,6	18,6	20,3	17,5
Vastamata	1,2	1,4	0,7	0,6	0,8	0,8
Perekonnaseis						
Abielus	87,5	87,5	67,1	69,6	70,9	73,1
Lahus elav	12,5	12,5	32,4	30,2	28,7	26,8
Vastamata	0,0	0,0	0,5	0,2	0,4	0,1
Suitsetamise staatus						
Mitte kunagi	51,5	51,4	73,4	74,5	69,4	70,3
Endine	34,2	30,1	19,9	18,7	22,5	20,8
Juhu	1,5	4,8	1,5	1,4	1,5	2,0
Igapäeva	12,8	13,7	5,2	5,4	6,6	6,9

Tabel 12. DNA sisalduse ja puudumisega põsekaapeproovide osakaalud (%) nikotiinisõltuvuse tugevuse järgi, Arstide suitsetamise uuring, 2014

Tunnus	Mehed (n=61)		Naised (n=100)		Kokku (n=161)	
	DNA proov + (n=41)	DNA proov – (n=20)	DNA proov + (n=67)	DNA proov – (n=33)	DNA proov + (n=108)	DNA proov – (n=53)
Mõõdukas või väiksem						
Väike	29,3	35,0	26,9	27,3	27,8	30,2
Mõõdukas	48,8	25,0	47,8	51,5	48,1	41,5
Vähemalt suur						
Suur	14,6	40,0	22,4	15,1	19,4	24,5
Väga suur	7,3	0,0	3,0	6,1	4,6	3,8

6. ARUTELU

Käesolevas magistritöös käsitleti 2014. aastal läbiviidud Eesti töötavate arstide suitsetamisuuringu andmeid. Epidemioloogia osas uuriti küsimustikupõhiselt suitsetamise levimust ja nikotiinisõltuvust ning nikotiinisõltuvuse tugevuse seoseid sotsiaaldemograafiliste ja suitsetamiskäitumuslike teguritega. Geneetika osas uuriti põsekaape proovide tagasisaatmist ja DNA sisaldust neis ning tagasisaatmise ja DNA sisalduse seoseid sotsiaaldemograafiliste tegurite, suitsetamise staatuse ja nikotiinisõltuvusega.

Suitsetamine ja nikotiinisõltuvus. Magistritöö tulemusena leiti, et 2014. aastal suitsetas meesarstidest igapäevaselt veidi rohkem kui kümnendik (12,1%). Naisarstidest igapäevasuitsetajaid oli meestega võrreldes kaks ja pool korda vähem (4,9%). Võrreldes viimati (2012) Eestis läbiviidud arstide suitsetamisuuringuga oli igapäevasuitsetamise levimus vähenenud meesarstidel ligi kolmandiku võrra ja naisarstidel neljandiku võrra (5). Seda saab pidada oluliseks positiivseks muutuseks, samas ei ole Eesti arstkonna igapäevasuitsetamise levimus jõudnud veel siiani 2001. aasta Soome alla 65aastaste arstide igapäevasuitsetamise levimuse tasemele (9). Positiivsena võib märkida, et üle poole uuringus osalenud meesarstidest ja ligi kaks kolmandikku naisarstidest ei olnud kunagi suitsetanud.

Neljaskoorilisel Fagerströmi testil põhineva nikotiinisõltuvuse tugevuse hinnangu järgi esines käesoleva töö andmetel kõige enam mõõduka sõltuvusega igapäevaselt suitsetavaid arste, kes nii meestest kui naistest moodustasid peaaegu poole. Suur või väga suur nikotiinisõltuvus oli neljandikul arstidest. Võrreldes 13 Euroopa riigis läbi viidud uuringute tulemustega oli Eesti arstide keskmine nikotiinisõltuvuse tugevuse skoor küllaltki kõrge (45), mis võiks viidata sellele, et Eestis suitsetavad peamiselt arstid, kellel on tugeva nikotiinisõltuvuse tõttu raske suitsetamisest loobuda. Soomes leiti 2007. aastal läbiviidud suitsetava üldrahvastiku uuringus, et Fagerströmi testi järgi hinnatuna oli nikotiinisõltuvuse keskmine skoor madalama haridustasemega uuritavate hulgas kõrgem kui kõrgema haridustasemega uuritavate hulgas (58). Kahjuks pole Eestis varem uuritud nikotiinisõltuvust ei üldrahvastikus ega arstide hulgas, mistõttu võrdlusvõimalused puuduvad.

Kirjanduse andmetel on Fagerströmi testi kuuluvatest küsimustest kõige rohkem nikotiinisõltuvuse tugevusega seostatud aega, millal indiviid suitsetab oma esimese sigareti hommikul pärast ärkamist (90, 91). Kanada, USA, Inglismaa ja Austraalia uuringute andmetel leiti, et hommikul 5 minuti jooksul pärast ärkamist esimese sigareti suitsetanud täiskasvanutel oli oluliselt

suurem Fagerströmi testi skoor (90). Lisaks leiti, et need täiskasvanud alustasid suitsetamisest loobumise järel uuesti suitsetamist keskmiselt 7 päeva pärast loobumist. Samas esimese sigareti rohkem kui 60 minutit pärast ärkamist suitsetanud alustasid loobumise järgselt uuesti suitsetamist oluliselt hiljem (keskmiselt 210 päeva pärast), mis viitab nende täiskasvanute erinevale nikotiinisõltuvuse tugevusele (90). Käesoleva uuringu põhjal ilmnes, et 14,1% mees- ja 7,6% naisarstidest suitsetasid hommikul esimese sigareti kuni 5 minuti jooksul pärast ärkamist, ligi pooled tegid seda esimese 30 minuti jooksul. Meie igapäevaselt suitsetavatest arstidest suitsetasid ligi pooled meestest ja üle kolmandiku naistest 11–20 sigaretti päevas. Rohkem kui paki (20 sigaretti) päevas suitsetas kümnendik Eesti meesarstidest ja mõnevõrra vähem naisarste. Kirjanduse andmetel on just päevas suitsetatud sigarettide arv teiseks otseselt nikotiinisõltuvuse tugevust iseloomustavaks küsimuseks Fagerströmi testis (57). Seda kinnitab Hollandis 2000. aastal igapäevasuitssetajate hulgas läbiviidud uuring, kus nikotiinisõltuvuse skoor Fagerströmi testi järgi korreleerus oluliselt päevas suitsetatud sigarettide arvuga – mida suurem skoor, seda rohkem sigarette päevas suitsetati (57).

Nikotiinisõltuvuse seosed sotsiaaldemograafiliste ja suitsetamiskäitumuslike teguritega.

Suitsetamiskäitumuslikest teguritest käsitleti käesolevas töös suitsetamise alustamise vanust, suitsetamisest loobumise soovi, suitsetamisest loobumise kordade arvu, suitsetamise kohta ja seltskonda tööl. Nooremalt suitsetamist alustanud arstidel oli suurem nikotiinisõltuvus. Vähemalt suure nikotiinisõltuvusega meestest alustas ligi kaks kolmandikku suitsetamist alla 18aastaselt, kuid mõõduka või väiksema sõltuvusega vaid neljandik (naistel vastavalt kolmandik ja ligi kümnendik). Vähemalt suure sõltuvusega meestest soovis suitsetamisest loobuda kolmandik ja naistest viiendik. Muret tekitavaks võib pidada asjaolu, et üle poolte igapäevaselt suitsetavatest arstidest, olenemata nikotiinisõltuvuse tugevusest, ei soovinud suitsetamisest loobuda, mida kirjanduse andmetel on seostatud vähema tähelepanu pööramisega patsiendi suitsetamisest loobumisele suunamisel (13). Samas üle kolmandiku mõõduka või väikese sõltuvusega meesarstidest ning ligi pooled naisarstidest olid teinud 1–2 katset suitsetamisest loobumiseks. Vähemalt suure nikotiinisõltuvusega meestest ligi pooled ja naistest ligi kolmandik olid üritanud suitsetamisest loobuda kolm korda või rohkem. Antud uuringu põhjal ei ole teada, kas loobumisel kasutati nikotiinasendusravi, sõltuvusravi või nõustamist sisaldavat sekkumist. Kirjanduses on publitseeritud vastuolulisi artikleid suitsetamisest loobumiseks tehtud katsete arvu ja nikotiinisõltuvuse tugevuse vahel (67, 68). Saksamaa 1998. aastal täiskasvanud rahvastikus läbiviidud uuringu andmed kinnitasid nikotiinisõltuvuse puhul kõrgema Fagerströmi testi skoori seotust rohkemate loobumiskat-

sete arvuga (67). Kuid Kanada, Austraalia, Inglismaa ja USA 2002–2003. aastate uuringu tulemusel hinnati hoopis väiksemat nikotiinisõltuvuse skoori olevat seotuks rohkemate loobumiskatsete arvuga (68).

Vähemalt suure nikotiinisõltuvusega meestest üle poolte ja naistest üle kolmandiku suitsetasid töö juures selleks ettenähtud alal, meestest ligi kaks kolmandikku ja naistest ligi pooled tegid seda peamiselt üksi. Vähemalt suure nikotiinisõltuvusega naised olid oluliselt rohkem töö juures üksi suitsetajad kui mõõduka või väiksema nikotiinisõltuvusega naised. Selle põhjal võib järelda, et suure nikotiinisõltuvuse korral on nikotiininälg suitsetama minekuks oluliselt tähtsam kui seltskond selleks. Inglismaal 2008. aastal arstide tööil suitsetamise uuringust selgus, et igapäevaselt suitsetavatest arstidest kolmandik ei järginud tööil suitsetamise keeldu ning võrreldes keeldu järgivate arstidega oli neil suurem nikotiinisõltuvus (105).

Antud uuringus polnud meestel ja naistel nikotiinisõltuvuse tugevus seotud sotsiaaldemograafiliste ega suitsetamiskäitumuslike teguritega. Vaid naistel leiti, et suurem nikotiinisõltuvus oli seotud varasema suitsetamise alustamise vanusega. Antud tulemus on kooskõlas varasemate üldrahvastikus läbiviidud uuringute tulemustega, kus suitsetamise alustamise vanus oli oluline tegur nikotiinisõltuvuse tekkes ning suurema nikotiinisõltuvuse tekke riskirühmaks olid just noored naised (76).

Kui käesolevas uuringus ei leitud seost nikotiinisõltuvuse ja sotsiaaldemograafiliste tegurite vahel, siis kirjanduse andmetel on täheldatud seoseid nikotiinisõltuvuse ja elukoha vahel. Venemaal ja Ukrainas läbiviidud uuringute tulemused näitasid, et oluliselt suurem nikotiinisõltuvus on maapiirkonnas elavatel suitsetajatel (59). Eestis võib seose puudumist põhjendada sellega, et meie riik on sedavõrd väike, et paljud arstid elavad maal ja töötavad linnas või vastupidi, mistõttu pole rangeid piire linna ja maapiirkondade vahel. Oluliselt rohkem on rahvusvahelise kirjanduse andmetel uuritud seoseid üldrahvastiku suitsetamise ja sotsiaaldemograafiliste tegurite vahel. Näiteks on leitud, et suitsetamise levimus oli kõrgem vähemusrahvuste hulgas Rootsis ning Uus-Meremaal (61, 62). Antud uuringus ei leitud seost nikotiinisõltuvuse ja rahvuse vahel. Seose puudumist võib põhjendada vaid eestikeelse küsitlusankeedi kasutamisega uuringus. Eestikeelse küsimustiku kasutamise põhjenduseks oli eeldus, et kõik Eestis töötavad arstid oskavad eesti keelt ja ainult eestikeelset küsimustikku kasutati sarnaselt varasemates Eesti arstide uuringutes. Samas pole ka Eesti üldrahvastikus varem teostatud uuringute andmetel leitud seoseid suitsetamise ja rahvuse vahel (50, 51). Erinevalt antud uuringust, kus ei leitud seost nikotiinisõltuvuse ja perekonnaseisu vahel arstide hulgas, on üldrahvastikus kirjeldatud seoseid suitsetamise ja pere-

konnaseisu vahel. Suitsetamise levimus on olnud kõrgem vallaliste, lahutatud isikute ning leskede hulgas võrreldes abielus või vabaabielus olevate isikutega (53–55). Sarnaseid tulemusi on leitud Eesti üldrahvastikus varem läbiviidud uuringutes (50, 51).

Põsekaaperoovide tagastamine sotsiaaldemograafiliste tunnuste, suitsetamise staatuse ja nikotiinisõltuvuse järgi. Magistritöö geneetilise osa üks aspektidest oli kodus isevõetud proovide sobivuse hindamine epidemioloogilisse uuringusse. Proovid tagastanud arstidest ligi pooled oli 45–64aastased. Kõige vähem tagastasid proove alla 34aastased mehed ning 35–44aastased naised. Proove tagastanud ja mittetagastanud arstid olid sotsiaaldemograafiliste tunnuste poolest sarnased.

Proovide tagastamine erines nii meeste kui naiste hulgas suitsetamise staatuse järgi. Seda kinnitas asjaolu, et võrreldes mitesuitsetavate mees- ja naisarstidega oli nii endistel kui igapäevasuitsetajatel oluliselt suurem šanss proovid tagastada. See võib viidata asjaolule, et suitsetajad on rohkem huvitatud nikotiinisõltuvuse ja geneetiliste seoste uurimisest kui mitte- või juhusuitsetajad. Kuna nikotiinisõltuvuse ja geenide vaheliste seoste uurimine võimaldab individuaalsete loobumisharjumuste väljatöötamist, võis igapäevasuitsetajatel ka selle vastu suurem huvi olla. Seda enam, et antud töö tulemustel olid vähemalt suure nikotiinisõltuvusega meestest ligi pooled ja naistest ligi kolmandik üritanud vähemalt kolm korda edutult suitsetamisest loobuda. Põsekaaperoovide tagastamise seoseid nikotiinisõltuvuse tugevusega käesolevas töös ei leitud. Selle üheks põhjuseks võis olla igapäevaselt suitsetavate arstide väike arv Eestis.

Proovide DNA sisaldus sotsiaaldemograafiliste tunnuste, suitsetamise staatuse ja nikotiinisõltuvuse järgi. Käesoleva töö üheks eesmärgiks oli analüüsida DNA sisaldust põsekaaperoovides, et kaudselt hinnata isevõetud proovide sobivust edasiseks DNA analüüsiks. Tulemustest selgus, et üle kahe kolmandiku proovidest sisaldas DNAd (69,0%), mis võrreldes varem avaldatud uuringutega on madalam näitaja. Varasematest uuringutest selgus, et põsekaaperoov oli võrreldes süljeprooviga keskkonnatingimuste suhtes vastupidavam ning andis adekvaatsemaid tulemusi pikema perioodi jooksul pärast proovi võtmist (85). Samas on eelnevalt läbiviidud uuringus, kus põsekaaperoovi hoiti 14 nädalat 4 kraadi juures, ilmnenud proovi oluline kvaliteedilangus (86). Uuringus, kus testiti tervishoiutöötajate võetud proovide kvaliteeti patsiendi enda võetutega, selgus, et tulemused olid mõlemal juhul sarnase kvaliteediga (84). Samuti leiti, et tulemus ei sõltunud sellest, millisest suu piirkonnast proov kogutud oli. Käesoleva uuringu DNAd sisaldavate proovide madala protsendi üheks põhjuseks võib olla liialt üldsõnaline proovivõtmise juhend. Ühest küljest võisid arstid teadmatusest hõõruda proovivõtmise vatipulka vajalikust olu-

liselt väiksema tugevusega vastu põse limaskestast, mistõttu võis osades proovides olla vähe põsekaaperakke. Teisest küljest võis olla tegemist teatud eelarvamusega DNA analüüsiks proovi andmisel. Kirjanduse andmetel on kasutatud oluliselt detailsemaid illustratsioonidega juhendeid põsekaapeproovide võtmiseks kodus kui seda tehti käesolevas uuringus. DNAd sisaldavate proovide madalat osakaalu võisid põhjustada ka meetodilised valikud DNA eraldamise etapis. Üldiselt on põserakkude kogumise meetodit DNA eraldamise eesmärgil kirjanduses hinnatud pigem heaks meetodiks. Puuduseks peetakse suus sisalduva eksogeense DNA suurt hulka, mis tuleneb toidu manustamisest ning suu mitmekesisest mikrofloorast. Seetõttu on oluline suud enne proovi võtmist loputada ning samuti soovitatakse umbes 2 tundi enne proovi võtmist mitte süüa (106). Käesolevas töös välistati ebavajaliku DNA sisaldus inimgenoomsete praimerite kasutamisega PCR-meetodi etapis. Erinevate ettekirjutiste kohaselt tuleb vatipulka hõõruda 15 sekundi jooksul või sooritada 6 põhjalikku kaabet, et tagada piisav hulk põserakke (98). Antud uuringus kasutatud juhendi alusel tuli hoiduda söömisest, joomisest, suitsetamisest ning nätsu närimisest 45 minutit enne proovi võtmist ja vatipulka tuli vastu põselimaskestast hõõruda 15 sekundi jooksul. Samas ei olnud kohustust eelnevalt suud loputada.

Käesoleva töö andmetel ei erinenud DNAd sisaldanud ja mittesisaldanud proove saatnud arstide sotsiaaldemograafilised tegurid, suitsetamise staatus ega nikotiinisõltuvuse tugevus. DNAd sisaldanud proove saatnutest olid mõõduka nikotiinisõltuvusega ligi pooled mees- ja naisarstidest. Kirjanduses on kajastatud põserakkudest pärineva DNA kvaliteeti, kus analüüsiti suitsetamise mõju põserakkudele ning leiti, et suitsetavate inimeste apoptoosis olevate suurakkude protsent võrreldes mittesuitsetajatega on suurem ning seetõttu on ka DNA kvaliteet halvem (107).

Töö tugevused ja nõrkused

Antud töö tugevuseks on sarnase meetodikaga juba neljandat korda läbiviidud arstide suitsetamisuuring, mis võimaldab hinnata arstkonna suitsetamiskäitumist ajas. Uuringusse kaasati kõik Eestis elavad ja töötavad arstid, kelle näol on tegemist homogeense sihtrühmaga. Samuti on oluline uuringu uudne aspekt, kuna esmakordselt sisaldas uuring geneetilist osa eesmärgiga hinnata geneetiliste tegurite ja suitsetamise vahelisi seoseid põsekaapeproovide põhisel. Küsimustikku lisati seetõttu esmakordselt nikotiinisõltuvuse tugevuse määramist võimaldavad küsimused pika eesmärgiga otsida seoseid nikotiinisõltuvuse ja geneetiliste tegurite vahel.

Üheks uuringu nõrgaks küljeks oli vastasmäär, mis oli antud uuringus oluliselt madalam kui eelmistes. Seda võiks põhjendada nii arstide suitsetamise vähenemisega ja sellest tulenevalt huvi kahanemisega suitsetamise valdkonna vastu kui geneetilise poole uudsusest tuleneva hirmu-

ga selle ees. Põsekaapeproovide andmine tundus olevat vastumeelseks tegevuseks nii mõnelegi arstile. Osaliselt madalama vastamismäära ja suitsetamislevimuse vähenemise tõttu arstkonnas jäid analüüsis mõned alarühmad sedavõrd väikeseks, et ei olnud võimalik süvaanalüüsi läbi viia. Samuti võib isetäidetud küsimustiku puhul olla tegemist suitsetamise alahinnanguga. Seda eriti eeldusel, et mittevastanute hulgas võis olla rohkem suitsetajaid kui mittedsuitsetajaid.

Kokkuvõttes andis käesolev magistritöö olulise ülevaate suitsetamise vähemuuritud aspektidest nagu arstide nikotiinisõltuvus ning selle määramise epidemioloogilised ja geneetilised võimalused.

7. JÄRELDUSED

Käesolev magistritöö andis ülevaate arstide nikotiinisõltuvuse määramise epidemioloogilistest ja geneetilistest võimalustest Eesti töötavate arstide suitsetamisuuringu 2014. aasta andmetel.

Tööl põhinevad järeldused on järgmised:

- Igapäevaselt suitsetas kümnendik meesarste ning kaks ja pool korda vähem naisarste. Fagerströmi testi alusel oli neljandikul igapäevasuitsetavatest arstidest suur või väga suur nikotiinisõltuvus.
- Arstide nikotiinisõltuvuse tugevus ei olnud seotud sotsiaaldemograafiliste ega suitsetamiskäitumuslike teguritega. Vaid naistel leiti oluline seos suitsetamise varasema alustamise ning suurema nikotiinisõltuvuse vahel.
- Võrreldes mitte kunagi suitsetanutega saatsid igapäeva- ja endised suitsetajad isevõetud põsekaapeproove oluliselt rohkem tagasi.
- Põsekaapeproovidest kaks kolmandikku sisaldasid DNAd.
- Arstid, kelle põsekaapeproovid sisaldasid DNAd, ei erinenud sotsiaaldemograafiliste tegurite, suitsetamiskäitumise ega nikotiinisõltuvuse poolest arstidest, kelle proovides DNAd ei leitud.

Tööl põhinevad ettepanekud on järgmised:

- Süvendada sihipäraselt suitsetamise ennetamist käsitlevat õpet arstiteaduse üliõpilaste põhiõpingute ja residentuuri vältel eesmärgiga lükata võimalikku suitsetamise alustamist edasi;
- Täiendada kodus isevõetavate põsekaapeproovide juhendit täpsemate selgituste ja illustatsioonidega;
- Julgustada sihtrühma põsekaapeproovide võtmiseks pakkudes välja lisainformatsiooni saamise võimalust uuringumaterjalide kättesaamise järgselt;
- Rõhutada rohkem individuaalse suitsetamisest loobumise nõustamise perspektiivi, mis võiks põhineda leitud suitsetamise ja geneetiliste tegurite vahelistel seostel;
- Täpsustada DNA määramise laboritöö metoodikat, mis on eriti oluline väikesearvuliste andmete korral;
- Jätkata nikotiinisõltuvuse ja geneetiliste tegurite vaheliste seoste uurimist eesmärgiga välja selgitada võimalused suitsetamisest loobumise individuaalseks nõustamiseks.

8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Stevens G. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *Bull World Health Organ.* 2009;87:646.
2. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic. *WHO Rep Glob Tob Epidemic.* 2013;5:106.
3. Freathy RM, Ring SM, Shields B, et al. A common genetic variant in the 15q24 nicotinic acetylcholine receptor gene cluster (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) is associated with a reduced ability of women to quit smoking in pregnancy. *Hum Mol Genet.* 2009;18:2922–7.
4. Pärna K, Rahu K, Rahu M, et al. Kas Eesti ja Soome arstide suitsetamisharjumused ning suhtumine suitsetamisest erinevad? *Eesti Arst* 2006;85:802–9.
5. Pärna K, Rahu K, Barengo NC, et al. Comparison of knowledge, attitudes and behaviour regarding smoking among Estonian and Finnish physicians. *Soz Praventivmed* 2005;50:378–88.
6. McEwen A, West R. Smoking cessation activities by general practitioners and practice nurses. *Tob Control* 2001;10:27–32.
7. McIlvain HE, Backer EL, Crabtree BF, et al. Physician attitudes and the use of office-based activities for tobacco control. *Fam Med* 2002;34:114–9.
8. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years observation on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519–28.
9. Barengo NC, Sandström PH, Jormanainen VJ, et al. Changes in smoking prevalence among Finnish physicians 1990–2001. *Eur J Public Health* 2004;14:201–3.
10. Duaso MJ, Mcdermott MS, Mujika A, et al. Do doctors' smoking habits influence their smoking cessation practices? A systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2014;1811–23.
11. Sotiropoulos A, Gikas A, Spanou E, et al. Smoking habits and associated factors among Greek physicians. *PublicHealth* 2007;333–40.
12. Easton A, Husten C, Elon L, et al. Non-primary care physicians and smoking cessation counseling: Women Physicians' Health Study. *Women Health* 2001;34:15–29.
13. Steinberg MB, Nanavati K, Delnevo CD, et al. Predictors of self-reported discussion of cessation medications by physicians in New Jersey. *Addict Behav* 2007;32:3045–53.
14. Aboyans V, Pinet P, Lacroix P, et al. Knowledge and management of smoking-cessation strategies among cardiologists in France: a nationwide survey. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:193–9.
15. Freour T, Dessolle L, Jean M, Barriere P. Smoking among French infertility specialists: habits, opinions and patients' management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;155:44–8.
16. Schnoll RA, Engstrom PF, Subramanian S, et al. Smoking cessation counseling by Russian oncologists: opportunities for intervention in the Russian Federation. *Int J Behav Med* 2006;13:8–15.
17. Abdullah AS, Stillman FA, Yang L, et al. Tobacco use and smoking cessation practices among physicians in developing countries: a literature review (1987– 2010). *Int J Environ Res Public Health* 2014;429–55.
18. WHO. Tobacco or health: a global status report. Geneva: World Health Organization; 2008

(http://whqlibdoc.who.int/publications/1997/924156184X_eng.pdf.)

19. Rady M, Sabbour SM. Behavioral risk factors among physicians working at Faculty of Medicine - Ain Shams University. *J Egypt Public Health Assoc* 1997;72:233–56.
20. Nollen NL, Adewale S, Okuyemi KS, et al. Workplace tobacco policies and smoking cessation practices of physicians. *J Natl Med Assoc* 2004;96:838–42.
21. Väärt E, Vahtra M, Rahu M jt. Eesti arstkonna suitsetamishõlmavuse ankeetküsitlus. *Nõukogude Eesti Tervish.* 1979;58:279–81.
22. Rahu K, Rahu M. Smoking habits and attitudes towards smoking among Estonian physicians. *Public Health* 2005;390–9.
23. Cohen S, Lichtenstein E, Prochaska JO, et al. Debunking myths about self-quitting. Evidence from 10 prospective studies of persons who attempt to quit smoking by themselves. *Am Psychol* 1989;44:1355–65.
24. West R. Background smoking cessation rates in England. London: University College; 2006.
25. Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev* 2004; CD000146.
26. Mändla T. Suitsetamisest loobumise nõustamine SA TÜ Kopsukliinikus 2006–2010 [magistritöö]. Tartu Ülikooli tervishoiu instituut 2012.
27. Stoleran IP, Jarvis MJ. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117:2–10.
28. Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, et al. The genetic determinants of smoking. *Chest* 2003;123:1730–9.
29. Caggiula AR, Donny EC, White AR, et al. Cue dependency of nicotine self-administration and smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;70:515–30.
30. Fishbein M. Social psychological analysis of smoking behavior. UK: John Wiley & Sons; 1982. pp 179–197.
31. Robinson JH, Pritchard WS. The role of nicotine in tobacco use. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;108:397–407.
32. Jarvis MJ. Why people smoke. *BMJ* 2004;328:277–9.
33. Francisco S, Francisco S, Jarvis MJ, Hall S, Francisco S, Consumer P, et al. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine Tob Res.* 2002;4:149–59.
34. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, et al. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *Br J Addict* 1989;84:791–9.
35. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, et al. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119–27.
36. Piper ME, Piasecki TM, Federman EB, et al. A multiple motives approach to tobacco dependence: the Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM-68). *J Consult Clin Psychol* 2004;72:139–54.

37. Piper ME, McCarthy DE, Baker TB. Assessing tobacco dependence: a guide to measure evaluation and selection. *Nicotine Tob Res* 2006;8:339–51.
38. Haddock CK, Lando H, Klesges RC, et al. A study of the psychometric and predictive properties of the Fagerström test for nicotine dependence in a population of young smokers. *Nicotine Tob Res* 1999;1:59–66.
39. Pomerleau CS, Carton SM, Lutzke ML, et al. Reliability of the Fagerström Tolerance Questionnaire and the Fagerström test for nicotine dependence. *Addict Behav* 1994;19:33–9.
40. Etter JF, Duc T V, Perneger T V. Validity of the Fagerström test for nicotine dependence and of the Heaviness of Smoking Index among relatively light smokers. *Addiction* 1999;94:269–81.
41. Kozlowski LT. The determinants of tobacco use: cigarette smoking in the context of other forms of tobacco use. *Can J Public Health* 1981;72:396–401.
42. Kabat GC, Wynder EL. Determinants of quitting smoking. *Am J Public Health* 1987;77:1301–5.
43. Herling S, Kozlowski LT. The importance of direct questions about inhalation and daily intake in the evaluation of pipe and cigar smokers. *Prev Med (Baltim)* 1988;17:73–8.
44. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström tolerance questionnaire. *J Behav Med* 1989;12:159–82.
45. Etter J-F. A comparison of the content-, construct- and predictive validity of the cigarette dependence scale and the Fagerström test for nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2005;77:259–68.
46. Baker TB, Cummings KM, Hatsukami DK, et al. Transdisciplinary Tobacco Use Research Centers: research achievements and future implications. *Nicotine Tob Res* 2009;11:1231–44.
47. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994;272:828.
48. Breslau N, Johnson EO, Hiripi E, et al. Nicotine dependence in the United States: prevalence, trends, and smoking persistence. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:810–6.
49. Breslau N, Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine-dependent smokers. *Am J Public Health* 2000;90:1122–7.
50. DiFranza JR, Savageau JA, Rigotti NA, et al. Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from the DANDY study. *Tob Control* 2002;11:228–35.
51. Piper ME, McCarthy DE, Baker TB. Assessing tobacco dependence: A guide to measure evaluation and selection. *Nicotine Tob Res* 2006;8:339–51.
52. Shiffman S, Waters A, Hickcox M. The nicotine dependence syndrome scale: a multidimensional measure of nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2004;6:327–48.
53. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978;3:235–41.
54. DiFranza JR, Wellman RJ, Savageau JA, et al. What aspect of dependence does the fagerström test for nicotine dependence measure? *ISRN Addict* 2013;2013:906276.
55. Teekond suitsuvabasse ellu. (<http://www.kliinikum.ee/kopsukliinik/kasulik-teada/16-teekond->

56. Fagerström K, Furberg H. A comparison of the Fagerström test for nicotine dependence and smoking prevalence across countries. *Addiction* 2008;103:841–5.
57. Vink JM, Willemsen G, Beem AL, et al. The Fagerström test for nicotine dependence in a Dutch sample of daily smokers and ex-smokers. *Addict Behav* 2005;30:575–9.
58. Pennanen M, Broms U, Korhonen T, et al. Smoking , nicotine dependence and nicotine intake by socio-economic status and marital status. *Addict Behav* 2014;39:1145–51.
59. Kaleta D, Polańska K, Korytkowski P, et al. Patterns of nicotine dependence in four Eastern European countries. *BMC Public Health* 2015;15:1189.
60. Hoch E, Muehlig S, Höfler M, et al. How prevalent is smoking and nicotine dependence in primary care in Germany? 2004;1586–98.
61. Barnett R, Moon G, Kearns R. Social inequality and ethnic differences in smoking in New Zealand. *Soc Sci Med* 2004;59:129–43.
62. Lindström M, Sundquist J. Ethnic differences in daily smoking in Malmö, Sweden. Varying influence of psychosocial and economic factors. *Eur J Public Health* 2002;12:287–94.
63. Pärna K, Rahu K, Rahu M. Patterns of smoking in Estonia. *Addiction* 2002;9:871–6.
64. Pärna K, Rahu K. Sotsiaal-majanduslikud erinevused suitsetamises. *Eesti Arst* 2006;57–62.
65. Chaix B, Guilbert P, Chauvin P. A multilevel analysis of tobacco use and tobacco consumption levels in France: are there any combination risk groups? *Eur J Public Health* 2004;14:186–90.
66. Umberson D. Gender, marital status and the social control of health behavior. *Soc Sci Med* 1992;34:907–17.
67. Marques-Vidal P, Ruidavets J-B, Cambou J-P, et al. Changes and determinants in cigarette smoking prevalence in southwestern France, 1985–1997. *Eur J Public Health* 2003;13:168–70.
68. Pärna K, Rahu K, Rahu M. Smoking habits and attitudes towards smoking among Estonian physicians. *Public Health* 2005;119:390–9.
69. Eriksen W. Work factors and smoking cessation in nurses' aides: a prospective cohort study. 2005;11:1–11.
70. Kendler KS, Myers J, Damaj MI, et al. Early smoking onset and risk for subsequent nicotine dependence: A monozygotic co-twin control study. *Am J Psychiatry*. 2013;170:408–13.
71. Lando HA, Thai DT, Murray DM, et al. Age of initiation, smoking patterns, and risk in a population of working adults. *Prev Med (Baltim)*. 1999;29:590–8.
72. Lynch WJ, Sofuoglu M. Role of progesterone in nicotine addiction: evidence from initiation to relapse. *Exp Clin Psychopharmacol* 2010;18:451–61.
73. Horn K, Fernandes A, Dino G, Massey CJ, Kalsekar I. Adolescent nicotine dependence and smoking cessation outcomes. *Addict Behav*. 2003;28(4):769–76.
74. Kraft P, Svendsen T, Hauknes A. Intention to stop smoking among Norwegian smokers: The role of nicotine dependence, type of cigarettes, and age at onset of daily smoking. *Addict Behav*. 1998;23:133–7.

75. John U, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, et al. The Fagerström test for nicotine dependence in two adult population samples - Potential influence of lifetime amount of tobacco smoked on the degree of dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2003;71:1–6.
76. SAMHSA. Results from the 2008 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. USA; 2009.
77. Thorner ED, Jaszyna-Gasior M, Epstein DH, et al. Progression to daily smoking: is there a gender difference among cessation treatment seekers? *Subst Use Misuse* 2007;42:829–35.
78. Lanza ST, Vasilenko SA. New methods shed light on age of onset as a risk factor for nicotine dependence. *Addict Behav* 2015;50:161–4.
79. Pierce JP, Gilpin E. How long will today's new adolescent smoker be addicted to cigarettes? *Am J Public Health* 1996;86:253–6.
80. Cepeda-Benito A, Reynoso JT, Erath S. Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and women. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:712–22.
81. John U, Meyer C, Hapke U, et al. Nicotine dependence, quit attempts, and quitting among smokers in a regional population sample from a country with a high prevalence of tobacco smoking. *Prev Med (Baltim)* 2004;38:350–8.
82. Hyland A, Borland R, Li Q, Yong H-H, McNeill A, Fong GT, et al. Individual-level predictors of cessation behaviours among participants in the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tob Control* 2006;15:83–94.
83. Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL, et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet* 2007;16:36–49.
84. Berrettini W, Yuan X, Tozzi F, et al. Alpha-5/alpha-3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. *Mol Psychiatry* 2008;13:368–73.
85. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008;452:638–42.
86. Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, et al. Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. *Nat Genet* 2010;42:436–40.
87. Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, et al. Sequence variants at CHRNA3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat Genet* 2010;42:448–53.
88. The Tobacco and Genetics Consortium. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet* 2010;42:441–7.
89. Chen L-S, Saccone NL, Culverhouse RC, et al. Smoking and genetic risk variation across populations of European, Asian, and African American ancestry – a meta-analysis of chromosome 15q25. *Genet Epidemiol* 2012;36:340–51.
90. Tammimäki A, Herder P, Li P, et al. Impact of human D398N single nucleotide polymorphism on intracellular calcium response mediated by $\alpha 3\beta 4\alpha 5$ nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*. 2012;63:1002–11.

91. Hartz SM, Short SE, Saccone NL, et al. Increased genetic vulnerability to smoking at CHRNA5 in early-onset smokers. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:854–60.
92. Thorgeirsson TE, Stefansson K. Commentary: gene-environment interactions and smoking-related cancers. *Int J Epidemiol* 2010;39:577–9.
93. Bierut LJ, Johnson EO, Saccone NL. A glimpse into the future - personalized medicine for smoking cessation. *Neuropharmacology* 2014;76:592–9.
94. Bierut LJ, Madden PAF, Breslau N, et al. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. *Hum Mol Genet* 2007;16:24–35.
95. Haller G, Druley T, Vallania FL, et al. Rare missense variants in CHRNA4 are associated with reduced risk of nicotine dependence. *Hum Mol Genet* 2012;21:647–55.
96. Garcia-Closas M, Egan KM, Abruzzo J, et al. Collection of Genomic DNA from Adults in Epidemiological Studies by Buccal Cytobrush and Mouthwash. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:687–96.
97. Erickson SW, MacLeod SL, Hobbs CA. Cheek swabs, SNP chips, and CNVs: assessing the quality of copy number variant calls generated with subject-collected mail-in buccal brush DNA samples on a high-density genotyping microarray. *BMC Med Genet* 2012;13:51.
98. Adriaanse MP, Vreugdenhil AC, Vastmans V, et al. Hla typing using buccal swabs as accurate and non-invasive substitute for venipuncture in children at risk for celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016.
99. Sun D, Huang L, Lovett J. Buccal mucosa as an alternative source of DNA for molecular tests. *Am J Clin Pathol* 2015;144:A235–A235.
100. Walker AH, Najarian D, White DL, et al. Collection of genomic DNA by buccal swabs for polymerase chain reaction-based biomarker assays. *Environ Health Perspect* 1999;107:517–20.
101. Morimoto M, Mori H, Otake T, et al. [Detection of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) DNA by polymerase chain reaction using nonradioactive probe and virus isolation]. *J Japanese Assoc Infect Dis* 1991;65:1331–6.
102. Yilmaz M, Ozic C, Gok I. Principles of nucleic acid separation by agarose gel electrophoresis. *Gel Electrophor - Princ Basics*. 2012;34–40.
103. Haberstick BC, Timberlake D, Ehringer MA, et al. Genes, time to first cigarette and nicotine dependence in a general population sample of young adults. *Addiction* 2007;102:655–65.
104. Baker TB, Piper ME, McCarthy DE, et al. Time to first cigarette in the morning as an index of ability to quit smoking: implications for nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2007;9:S555–70.
105. Parks T, Wilson CV, Turner K, et al. Failure of hospital employees to comply with smoke-free policy is associated with nicotine dependence and motives for smoking: a descriptive cross-sectional study at a teaching hospital in the United Kingdom. *BMC Public Health* 2009;9:238.
106. Livy A, Lye S, Jagdish CK, et al. Evaluation of quality of DNA extracted from buccal swabs for microarray based genotyping. *Indian J Clin Biochem* 2012;27:28–33.
107. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 2001;28:377–88.

SUMMARY

Epidemiological and genetic possibilities for measurement of nicotine dependence: study on smoking among Estonian physicians 2014

Carmen-Kristiina Parik

In the present study, nicotine dependence based on Fagerström test was analysed in the epidemiological part and the DNA yield in self-collected buccal swabs samples as well as the return of samples were assessed in the genetic part of the study among Estonian physicians in 2014. The objectives were (1) to describe prevalence of daily smoking and nicotine dependence (2) to analyse associations between nicotine dependence and sociodemographic characteristics and smoking behaviour, (3) to describe the return rate of self-collected buccal swabs samples and the content of DNA in the samples, and 4) to analyse the return of the samples and content of DNA in the samples by sociodemographic characteristics, smoking status and nicotine dependence.

The participants were all working physicians in 2014 in Estonia who had answered to the question concerning smoking (n=2892, 528 men and 2364 women). Cigarette smoking was evaluated on a 4-stage scale: daily smoker, occasional smoker, ex-smoker and never smoker. Nicotine dependence was assessed with Fagerström test for Nicotine Dependence (low, moderate, high and very high). Gender, age, nationality, marital status and place of living were used as sociodemographic characteristics. Characteristics of smoking behaviour were age of initiation, wish to quit smoking, number of quit attempts, place to smoke and partners for smoking at work. DNA was extracted from the self-collected buccal swab samples. Extracted DNA was amplified using PCR and β -globin primers as control primers. Finally, results were analysed using gel electrophoresis method. The differences between the groups were calculated by Fisher's exact test. Logistic regression analysis was applied to assess the associations between nicotine dependence, sociodemographic factors and smoking habit characteristics.

Daily smokers were 12.1% of male and 4.9% of female physicians. About three quarters of them (74.0%) had low to moderate nicotine dependence. The average nicotine dependence score was 4.6 (95% CI 4.4–4.9). No associations were found between nicotine dependence and sociodemographic characteristics or smoking behaviour. Among female physicians only, higher nicotine dependence was associated with earlier smoking initiation (OR=0.74; 95% CI 0.57–0.94).

The DNA yield was measurable in 69.0% of PCR-assessed samples (n=2576). The group who returned buccal swab samples did not differ from those who did not return the samples by

nicotine dependence and sociodemographic characteristics. Compared to never smokers, daily and ex-smokers demonstrated significantly higher odds of mailing the samples back (OR=5.66; 95% CI 1.78–17.99 and OR=2.13; 95% CI 1.38–3.28, respectively). While comparing the physicians, whose samples had a DNA yield with those without, no significant differences were observed by sociodemographic characteristics, smoking status and nicotine dependence.

In conclusion, one fourth of daily smoking physicians had high or very high nicotine dependence. The DNA yield was measurable in two third of self-collected buccal swab samples. The results of the present study indicate the need for further studies concerning the potential relations between nicotine dependence and genetic markers in order to develop personalized approaches to smoking cessation in the future.

TÄNUAVALDUS

Täna südamest:

Kersti Pärnat nõuannete, mõistva suhtumise, rahuliku meele ning pühendumuse eest kogu magistritöö kirjutamise ajal;

Inge Ringmetsa osutatud abi ning kasulike näpunäidete eest andmete analüüsil;

Keiu Paapsit abivalmiduse eest laboratoorse töö kordineerimisel;

Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi kollektiivi vastutulelikkuse ja heatahtlikkuse ning kursusekaaslaste meeldiva õppekeskkonna eest.

Eesti arstide suitsetamisuuringut (2014) rahastas personaalse uurimistoetusena (PUT299/GMVPT0299P) Haridus- ja Teadusministeerium.

CURRICULUM VITAE

I. Üldandmed

Nimi: Carmen-Kristiina Parik

Sünniaeg: 23.02.1991

Kodakondsus: Eesti

Aadress: Mardi 6-236 Tallinn

Telefon: +372 51 62 937

E-mail: carmenparik@hotmail.com

Haridus: 2014 – Magistriõpe rahvatervishoius, PeremeditSiini ja rahvatervishoiu instituut, Meditsiiniteaduste valdkond, Tartu Ülikool.

2010- 2014 Bakalaureuseõpe geenitehnoloogias, Molekulaar- ja rakubioloogia instituut, Tartu Ülikool.

1998–2010 Miina Härma Gümnaasium, Tartu

Praegune töökoht: Eesti Haigekassa, esmatasandi paketi arenduse spetsialist

Keelteoskus: eesti keel (emakeel); inglise keel (väga hea nii kõnes kui kirjas); vene keel (algfase), prantsuse keel (algfase)

II. Teaduslik ja arendustegevus

2014– Projektipõhine töö PeremeditSiini ja rahvatervishoiu instituut, Tartu Ülikool.

2013 september– 2015 detsember Projektipõhine töö SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastekliinik,

2013 september – 2014 veebruar Praktiline töö laborites –Eesti Geenivaramu, Tartu Ülikool.

III. Enesetäiendus

2015 november – 2016 jaanuar Projektijuhtimise meistriklasi arenguprogramm, Estonian Business School, Juhtimiskoolituse Keskus, Tallinn

Kuupäev: 26. mai 2016.

DNA proovi võtmise juhend

Proovi võtmiseks kasutage katsutites olevaid steriilseid vatipulkasid (EUROTUBO, Deltalab, Spain). Palun järgige proovi võtmisel järgmist:

- a. Hoiduge vähemalt 45 minutit enne proovi andmist suitsetamisest, hammaste pesemisest, nätsu närimisest, söömisest ja joomisest.
- b. Võtke proov põse limaskestalt steriilse vatipulgaga.
- c. Selleks hõõruge vatipulka vastu põse limaskesta keskmise tugevusega umbes 15 sekundi jooksul.
- d. Peale proovi võtmist laske proovivõtmise vatipulgal kuivada toatemperatuuril õhu käes umbes üks tund. Vatipulk peab olema kuivamise ajal püstises asendis (toetage see korgile). Liigne niiskus võib rikkuda proovi.
- e. Võtke proov kahe erineva steriilse vatipulgaga.
- f. Peale kuivamist asetage vatipulgad selleks ettenähtud katsutitesse.
- g. Kirjutage katsutitele proovi võtmise kuupäev.
- h. Saatke katsutid (koos küsimustikuga) kaasapandud saaja aadressiga varustatud ning tasutud postimaksuga ümbrikus uuringu läbiviijatele.

ÜLDANDMED

1. Sünniaeg

--	--	--	--	--	--	--	--

2. Sugu

- 1 mees
- 2 naine

3. Peamine elukoht praegu

- 1 Tallinn
- 2 muu linn, v.a. Tallinn
- 3 muu asula, vald, maakond
- 4 välisriigis (täpsustage).....

4. Perekonnaseis

- 1 abielus / vabaabielus
- 2 vallaline
- 3 lahutatud / lahus elav
- 4 lesk

5. Rahvus

- 1 eestlane
- 2 venelane
- 3 muu

6. Peamine amet praegu

- 1 esmatasandi arst
- 2 eriarst
- 3 hambaarst
- 4 teadustöötaja
- 5 administratiivtöötaja
- 6 muu

7. Eriala

8. Milline on Teie hinnang oma tervisele praegu?

- 1 väga hea
- 2 üsna hea
- 3 keskmine
- 4 üsna halb
- 5 väga halb

97 ei oska öelda

98 ei soovi vastata

SUITSETAMINE

9. Kas Te olete kunagi suitsetanud enamvähem pidevalt (regulaarselt vähemalt aasta jooksul)?

- 1 jah, mitu aastat?
- 2 ei (jätkake küsimusega nr 28)

10. Kui vanalt Te hakkasite esimest korda suitsetama?

..... aastaselt

11. Kas Te praegu suitsetate?

- 1 jah
- 2 ei (jätkake küsimusega nr 28)

12. Kas Te praegu suitsetate pidevalt (iga päev)?

- 1 jah
- 2 ei (jätkake küsimusega nr 19)

13. Mitu minutit pärast ärkamist Te tõmbate päeva esimese sigareti?

- 1 5 minuti jooksul
- 2 6–30 minuti jooksul
- 3 31–60 minuti jooksul
- 4 hiljem

14. Mitu sigaretti Te päevas suitsetate (keskmiselt)?

- 1 kuni 10
- 2 11–20
- 3 21–30
- 4 enam kui 30

15. Kas Teil on raske loobuda suitsetamisest kohtades, kus see on keelatud (näiteks lennukis, kinos)?

- 1 jah
- 2 ei

16. Millisest sigaretist on Teil kõige raskem loobuda?

- 1 esimesest hommikul
- 2 mõnest teisest

17. Kas Te suitsetate hommikuti rohkem kui ülejäänud ajal päevast?

- 1 jah
- 2 ei

18. Kas Te suitsetate kui olete nii haige, et peate jääma voodisse?

- 1 jah
- 2 ei

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Carmen-Kristiina Parik (sünnikuupäev 23.02.1991)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Nikotiinisõltuvuse määramise epidemioloogilised ja geneetilised võimalused: Eesti arstide suitsetamisuuring 2014“, mille juhendaja on Kersti Pärna
 - 1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
 - 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 26. mai 2016. a